

2015. 10. 8 日本臨床検査自動化学会 第47回大会
第5回血液検査機器技術セミナー

臨床医が求める血液検査の報告 ～緊急性の高い検査データとは？～



東京大学医学部附属病院
検査部／血液・腫瘍内科

増田 亜希子

臨床医が欲しい検査データとは？

血液内科医とそれ以外で、欲しいデータは異なる

- **血液内科医：検査目的がはっきりしている**
例）急性白血病疑い、再生不良性貧血疑いなど
➡ **臨床経過を参考に鏡検するけれども...**
担当医の「疑い病名」に引っ張られすぎないように
- **血液内科医以外：目的のある場合が多いが、スクリーニングとしてとりあえず出しておくことも多い**
目的として多い例)
 - 感染症疑い、貧血疑い
 - 抗癌剤治療の施行前・施行中など➡ **「緊急性の高い場合」を認識して、報告に活かす！**

緊急異常値（パニック値）の定義：東大病院の場合

平日の外来でオーダー医に連絡する場合

検査項目	基準
白血球数	● 1,500 /μL以下、20,000 /μL以上（初診時） ● 前回値5,000 /μL以上 ➡ 1,000 /μL以下
ヘモグロビン濃度	● 7.0 g/dL以下（初診時） ● 前回値と比較して2.0 g/dL以上低下し、10.0 g/dL以下
血小板数	● 50,000 /μL以下（初診時） ● 前回値50,000 /μL以上 ➡ 20,000 /μL以下
血液像	● 異型リンパ球10 %以上 ● 芽球または異形細胞がみられた場合（初診時） ● 末梢血液に芽球を20%以上あるいはAuer小体を認め、急性白血病が強く疑われた場合 ➡ 担当医と血内当直医に連絡

休・平日、外来・入院を問わず、
担当技師と教員が緊急に連絡する必要があると判断した場合



本日の内容

- 1. 白血球減少症と汎血球減少症**
 - 1) 急性白血病を見逃さない**
 - 2) 無顆粒球症**
- 2. 白血球増加症**
 - 1) 急性白血病の病型診断が重要な理由**
 - 2) 好塩基球増加はCMLを疑うサイン**
 - 3) 見逃したくないリンパ腫**
- 3. 赤血球形態異常のパニック値**



本日の内容

1. 白血球減少症と汎血球減少症

- 1) 急性白血病を見逃さない
- 2) 無顆粒球症

2. 白血球増加症

- 1) 急性白血病の病型診断が重要な理由
- 2) 好塩基球増加はCMLを疑うサイン
- 3) 見逃したくないリンパ腫

3. 赤血球形態異常のパニック値

白血球減少症をきたす疾患・病態

■ 緊急性の高いもの

- **急性白血病**：特に**急性前骨髄球性白血病（APL）**は、汎血球減少症でみつかる場合が多い
- **無顆粒球症**：**7～9割は薬剤性**で、抗甲状腺薬、抗生剤、向精神薬などが原因となる

■ 上記以外で代表的なもの（重症の場合は緊急性が高い）

- 抗癌剤投与後、放射線治療後
- 血液疾患：再生不良性貧血、骨髄異形成症候群（MDS）など
- 感染症
- 自己免疫疾患
- 先天性血液疾患

症例 1 : 汎血球減少症

血算		生化学	
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	1.4	TP g/dL	7.4
RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	290	Alb g/dL	4.2
Hb g/dL	8.7	LD U/L	191
PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	1.9	AST U/L	19
Blast %	13.0	ALT U/L	20
Pro %	50.0	BUN mg/dL	14.0
Myelo %	0	Cre mg/dL	0.79
Meta %	0	UA mg/dL	3.7
Band %	0	CRP mg/dL	6.32
Seg %	5.0	凝固	
Eos %	0	PT %	67
Baso %	0	APTT sec	28.8
Mono %	0	Fib mg/dL	141
Lym %	32.0	FDP $\mu\text{g/mL}$	294.6
Auer小体あり		D-dimer $\mu\text{g/mL}$	155.4

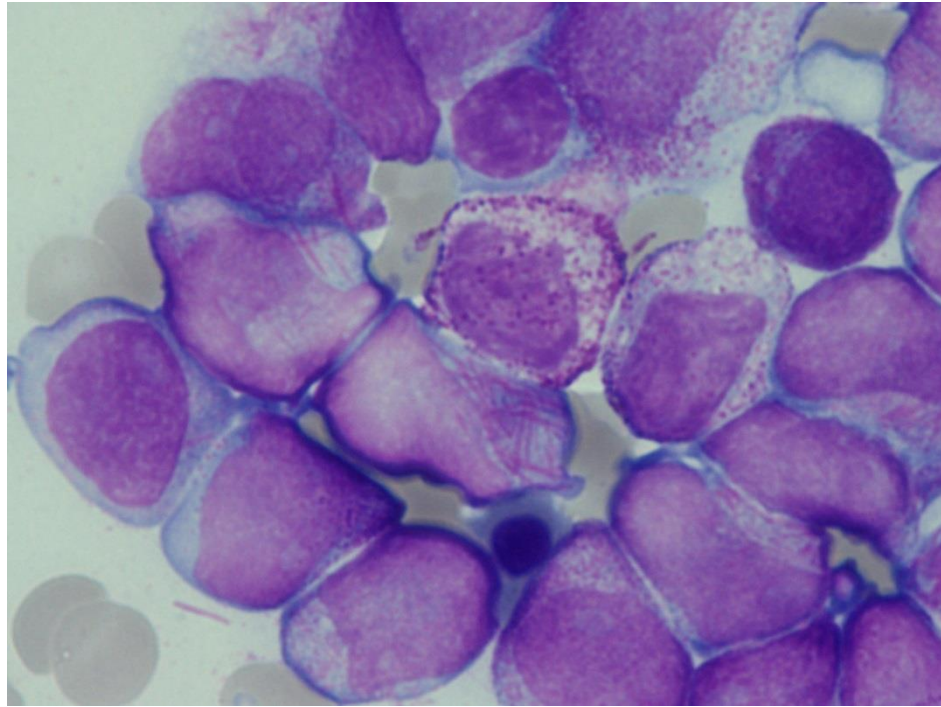
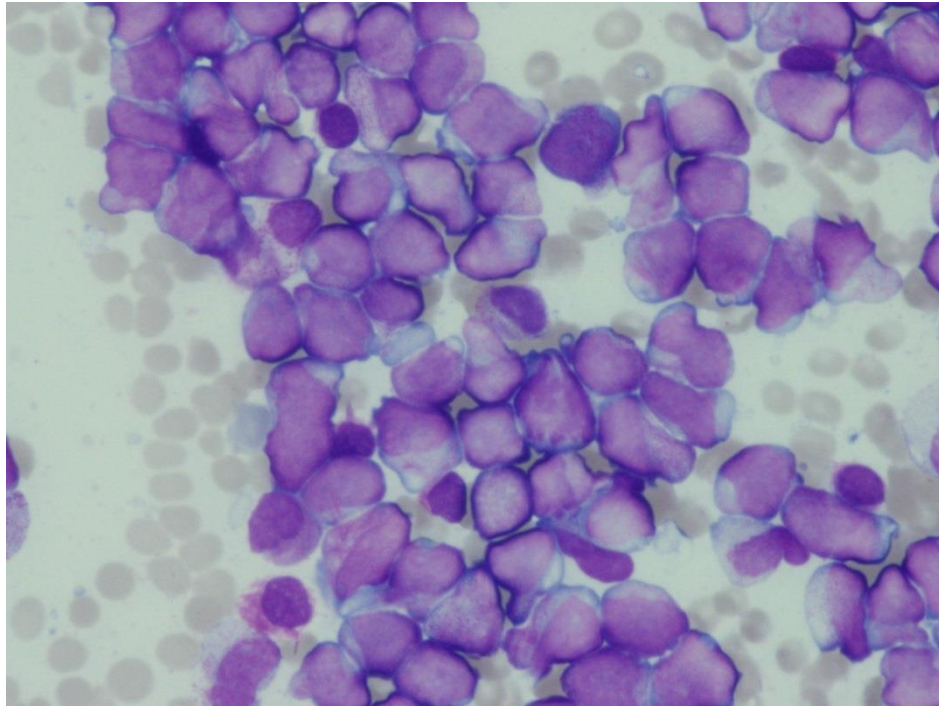
- 50代男性
- 鼻出血、発熱を主訴に受診

チェックポイント

- 急性白血病を鑑別する：
芽球・前骨髄球の有無
- MDSを鑑別する：
異形成の有無
- 重度の貧血、血小板減少を認める場合は、血液疾患が強く疑われる

症例1の骨髓所見

骨髓塗抹標本 May-Giemsa染色



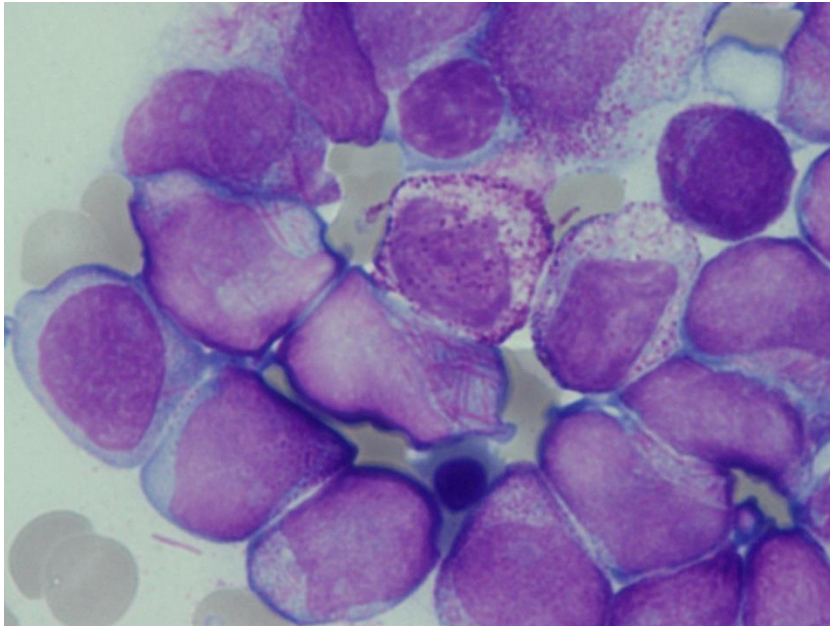
異常前骨髓球が大半を占め、faggot細胞も認める

急性前骨髄球性白血病（APL, AML-M3）

- AMLの10～15%を占める
- 形態学的特徴
 - 粗大なアズール顆粒を有する異常前骨髄球の増加
 - Auer小体が束状になった**faggot細胞**
 - M3 variantでは微細な顆粒が増加しており、しばしば他の病型と鑑別が困難（APLの約10%を占める）
- **t(15;17)(q22;q12); PML-RARA融合遺伝子**を認める（90%以上の症例）
- 高率にDICを合併（線溶亢進） ➡ 出血症状をきたしやすい
- 治療と予後
 - **ATRA**（オールトランスレチノイン酸）併用化学療法
 - **予後良好**：90%以上の高い寛解率と80%以上の全生存率
- 治療が遅れると、出血による死亡のリスク↑
➡ 即日血内コンサルトが望ましい

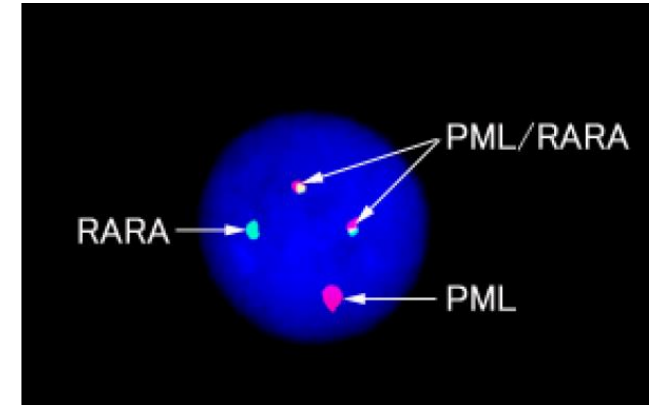
APLの確定診断

形態学的所見により、
多くの症例は即日診断が可能

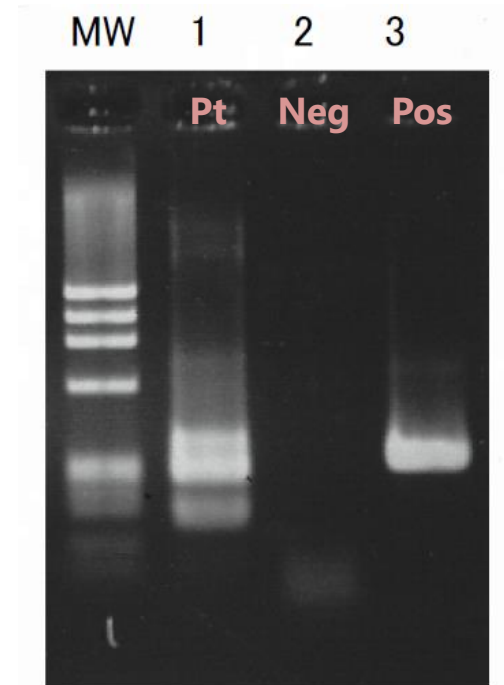


しかし、確定診断には、
FISHやPCR, 染色体検査（G分染法）が必要

FISH



PCR



症例 2：白血球減少症と貧血

血算		白血球分画	
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	1.5	Blast %	1.0
RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	240	Pro %	0
MCV fL	94.6	Myelo %	1.5
Hb g/dL	7.2	Meta %	0
Hct %	22.7	Band %	3.5
PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	16.8	Seg %	38.0
Reti %	0.7	Eos %	0
		Baso %	0
生化学		Mono %	5.0
LD U/L	253	Lym %	51.0
ALT U/L	11	E-BLT %	1.0
T-Bil mg/dL	0.6		
Cre mg/dL	0.99		
CRP mg/dL	0.53		

- 70代男性
- 息切れを主訴に受診

最も疑われるのは？

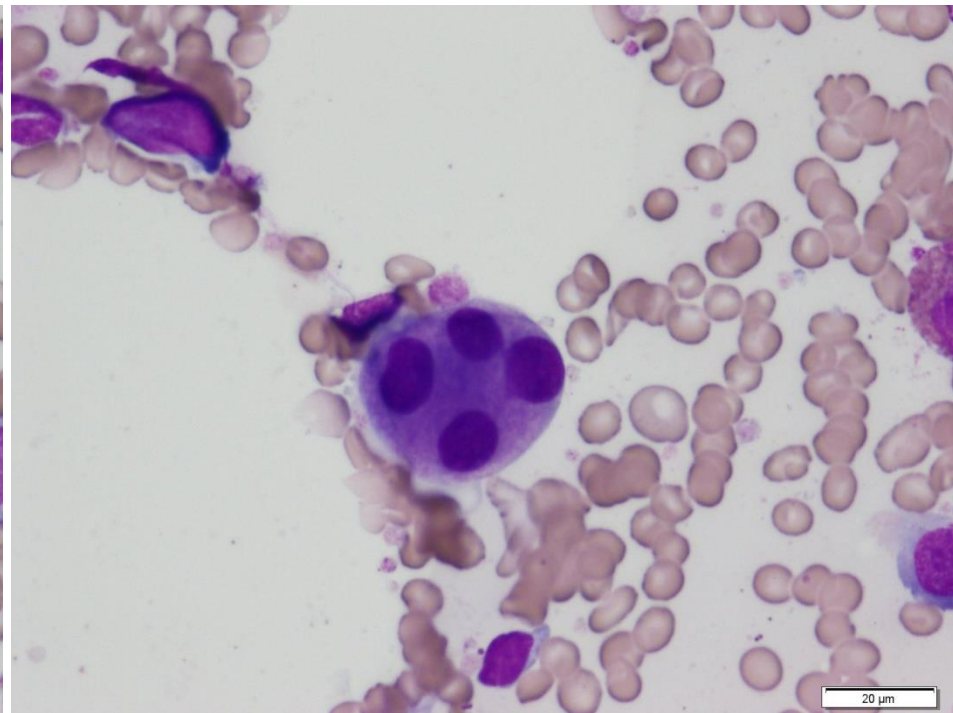
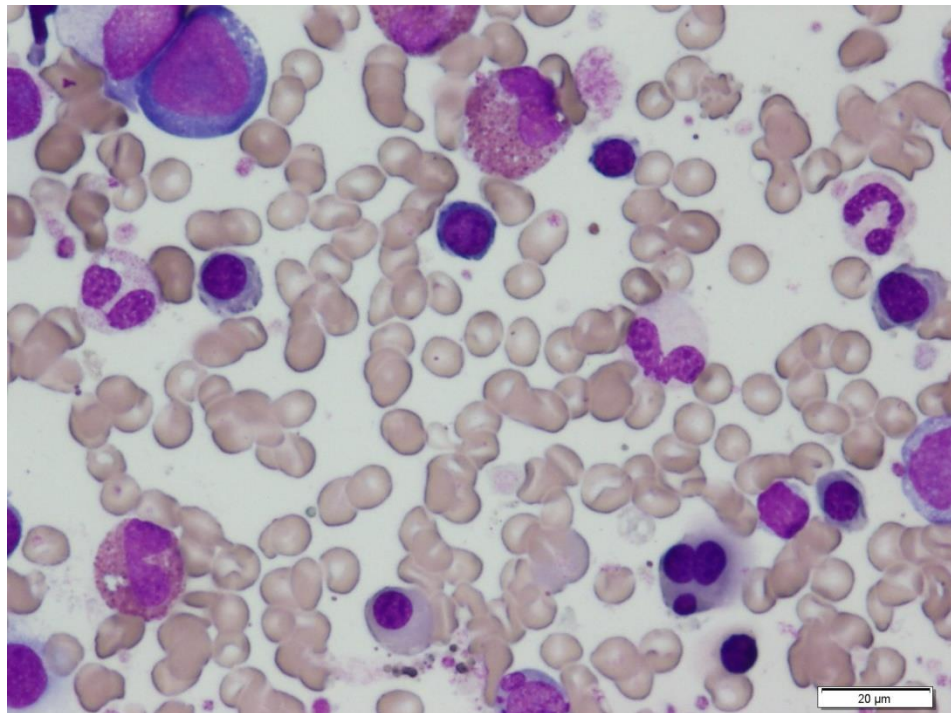
- A. APL
- B. MDS
- C. 重症感染症
- D. 癌の骨髄転移

末梢血に芽球を認める疾患・病態

- 急性白血病 (AML, ALL/LBL)
- 骨髄異形成症候群 (MDS)
 - MDSとAMLの境目：末梢血 or 骨髄の芽球比率 20%以上 ➡ **AML**
 - 末梢血の芽球比率では、鑑別が難しい
➡ 末梢血に芽球を認める場合は骨髄穿刺で精査！
- 骨髄増殖性腫瘍 (MPN)：CML, 骨髄線維症など
- 骨髄癌腫症
 - **白赤芽球症**（幼若顆粒球と赤芽球の出現）と**LD高値**が特徴的
 - 癌の合併、既往から疑うことは可能
 - ただし、抗癌剤治療後の二次性MDSやAMLの可能性もある
- 重症感染症
 - 骨髄球を認めることはあっても、芽球を認めることは少ない
- 化学療法後の骨髄回復期（特にG-CSF投与後）
- 末梢血幹細胞ドナー（G-CSF投与後）

症例2の骨髓所見

骨髓塗抹標本 May-Giemsa染色



- 芽球 9.6%
- 三系統の異形成

症例3：白血球減少症

血算		白血球分画	
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	0.5	Blast %	0
RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	405	Pro %	0
MCV fL	93.1	Myelo %	0
Hb g/dL	13.7	Meta %	0
Hct %	37.7	Band %	2.0
PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	10.4	Seg %	33.0
Reti %	1.1	Eosino %	0
		Baso %	0
		Mono %	2.0
		Lym %	62.0
		A-Ly %	1.0

- 20代男性
- 「再生不良性貧血疑い」で受診

最も疑われるのは？

- A. APL
- B. MDS
- C. 無顆粒球症
- D. 再生不良性貧血

症例4：白血球減少症

血算		生化学	
WBC ×10 ³ /μL	1.7	LD U/L	218
RBC ×10 ⁴ /μL	344	AST U/L	77
Hb g/dL	11.3	ALT U/L	111
Hct %	33.7	γ-GTP U/L	1156
PLT ×10 ⁴ /μL	28.3	ALP U/L	671
Band %	0	T-Bil mg/dL	19.4
Seg %	0	CRP mg/dL	15.83
Eosino %	36.5		
Baso %	1.0		
Mono %	14.0		
Lym %	48.5		

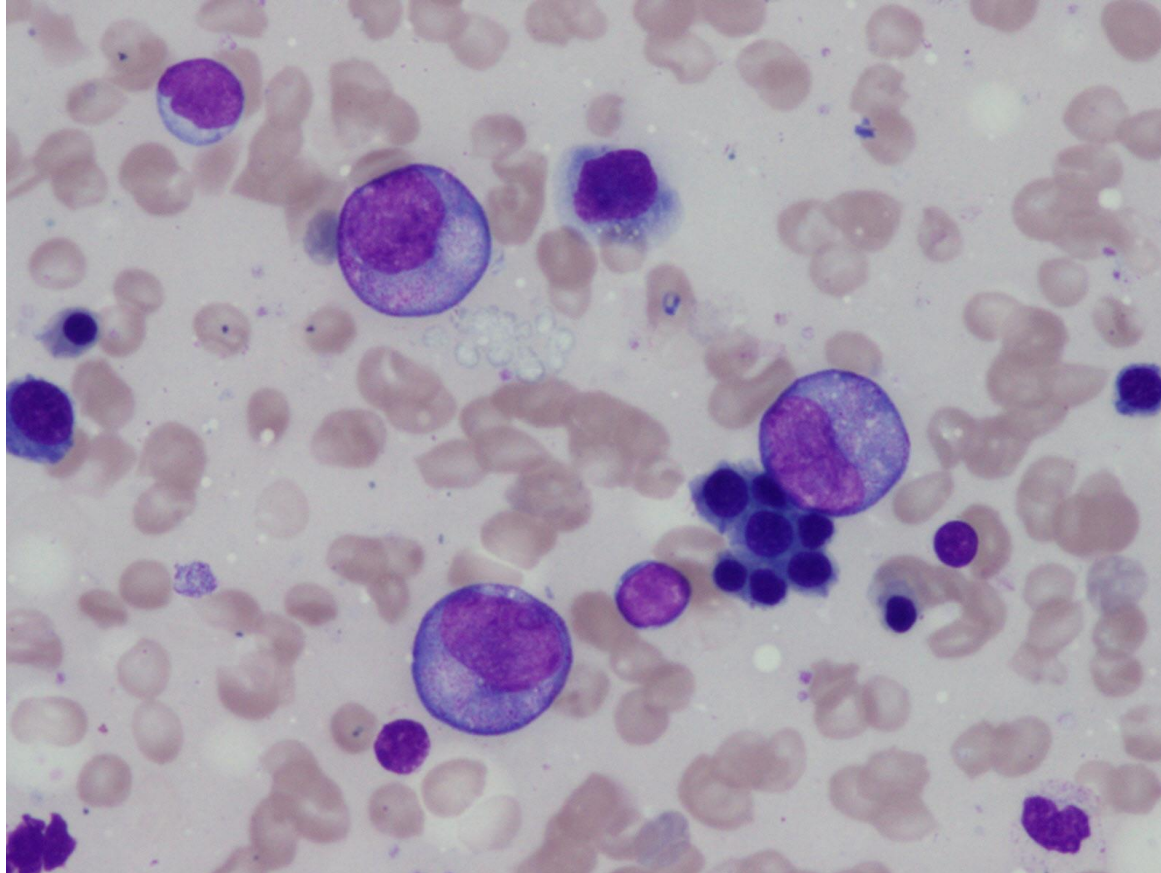
- 60代女性
- 原発性硬化性胆管炎（PSC）
に対して加療中
- 発熱を主訴に受診

最も疑われるのは？

- A. APL
- B. MDS
- C. 無顆粒球症
- D. 再生不良性貧血

症例4の骨髓所見

骨髓塗抹標本 May-Giemsa染色



後骨髓球以降の成熟好中球が著明に減少

無顆粒球症とは

- **定義**：顆粒球減少症：顆粒球（好中球）1500 / μ L以下
無顆粒球症：顆粒球 500 / μ L以下
- 赤血球数、血小板数は基準範囲内であることが多い
- **症状**：発熱や咽頭痛などの感染症状がみられることが多い
- **原因**：**7～9割は薬剤性**。原因薬剤として、抗甲状腺薬、抗血小板薬、胃潰瘍治療薬、抗生剤などが知られている。原因薬剤の投与から発症までの期間は2日～2か月と幅広い。
- **発症機序と形態学的所見**
 - **中毒性機序**：ある成熟段階までは保たれるが、それ以降の成熟顆粒球が認められない
 - **免疫学的機序**：顆粒球系細胞が全体的に無形成～低形成
- **治療**：原因薬剤の投与中止により好中球数は回復する。感染症を合併している場合は、抗生剤やG-CSFが投与される。

稀ではあるが、適切に治療されなければ
致命率の高い疾患であり、迅速な連絡が大事！

顆粒球減少症の主な原因薬剤

- **抗癌剤**：プロトコールにより、顆粒球減少症の発症頻度は異なる
- **抗甲状腺薬**：チアマゾール、プロピルチオウラシル
- **抗血小板薬**：塩酸チクロピジン
- **プロトンポンプ阻害薬**：ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、オメプラゾールナトリウム
- **H₂阻害薬**：ファモチジン
- **抗ウイルス薬**：インターフェロンα-2b
- **サルファ剤**：サラゾスフファピリジンなど
- **抗生物質**：βラクタム系、ST合剤、テイコプラニンなど
- **非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）**：ロキソプロフェンナトリウムなど
- **尿酸合成阻害薬**：アロプリノール
- **子宮筋弛緩薬**：塩酸リトドリン
- **抗不整脈薬**：プロカインアミドなど
- **非定型抗精神病薬**：オランザピンなど



本日の内容

1. 白血球減少症と汎血球減少症

- 1) 急性白血病を見逃さない
- 2) 無顆粒球症

2. 白血球増加症

- 1) 急性白血病の病型診断が重要な理由
- 2) 好塩基球増加はCMLを疑うサイン
- 3) 見逃したくないリンパ腫

3. 赤血球形態異常のパニック値

白血球増加症をきたす疾患・病態

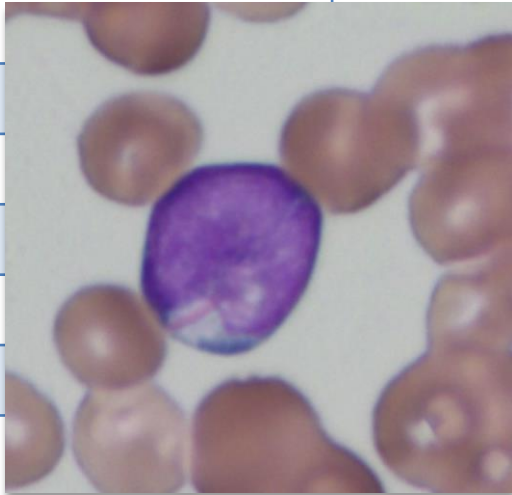
■ 特に緊急性の高いもの

- 芽球やAuer小体の出現：急性白血病を疑う

■ 上記以外で代表的なもの（重症の場合は緊急性が高い）

- 日常臨床で多く遭遇する疾患・病態：感染症、炎症、手術後、喫煙、薬剤性（ステロイド、G-CSFなど）、悪性腫瘍など
- 血液疾患：骨髓増殖性腫瘍 (MPN), 慢性骨髓性白血病 (CML) など。**好塩基球数 ≥ 500 / μL はCMLを疑うサイン。**
単球系AMLや慢性骨髓単球性白血病では単球増加を認める。
- 顆粒球系幼若細胞、白赤芽球症：血液疾患、癌の骨髓転移など
- 反応性リンパ球（異型リンパ球）の出現：**伝染性単核症**など、ウイルス感染症を疑う所見
- リンパ系の異常細胞：**リンパ系腫瘍**（FLやCLLなど）
- 好酸球増加症：アレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎など）、寄生虫疾患など

症例5：白血球増加症

血算		生化学	
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	109.2	Alb g/dL	3.1
Hb g/dL	9.2	LD U/L	456
PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	0.8	AST U/L	15
Blast %	98.5	ALT U/L	15
Pro %	0	BUN mg/dL	12.7
Myelo %	0	Cre mg/dL	1.04
Meta %	0	CRP mg/dL	13.78
St %	0		
Seg %	0		
Eos %	0		
Baso %	0		
Mono %	0		
Lym %	1.5		

- 70代女性
- 全身倦怠感、体重減少を主訴に受診

チェックポイント

正常ではみられない細胞の有無

- 芽球、Auer小体、前骨髄球
- 幼若顆粒球、赤芽球
- 反応性リンパ球（異型リンパ球）
- リンパ系異常細胞（Burkittリンパ腫、FL、CLLなど、リンパ系腫瘍を疑う所見）

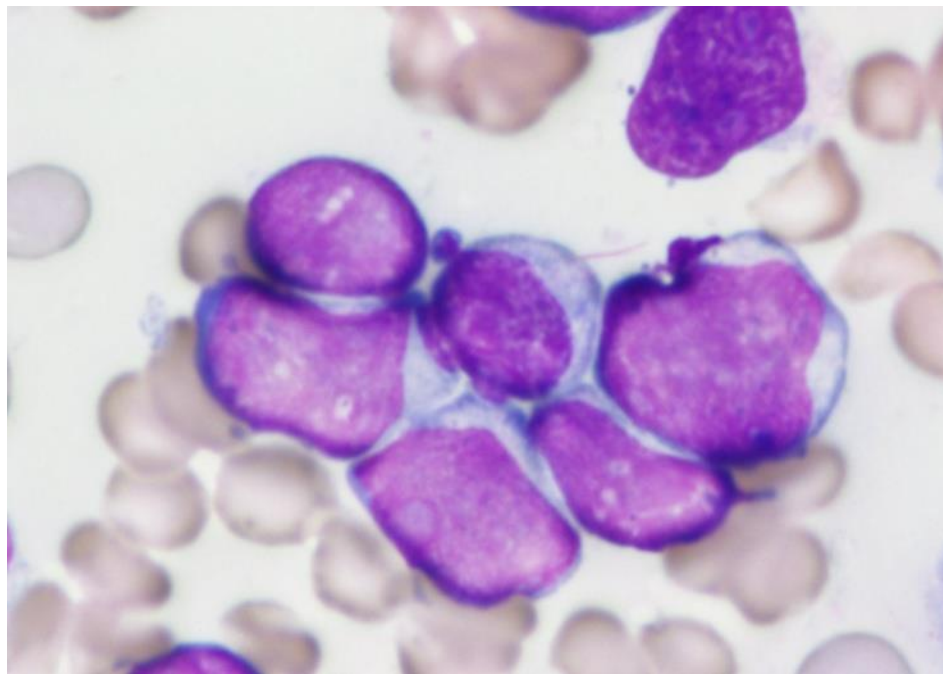
特定の分画の増加がないか？

- 好塩基球増加
- 単球増加

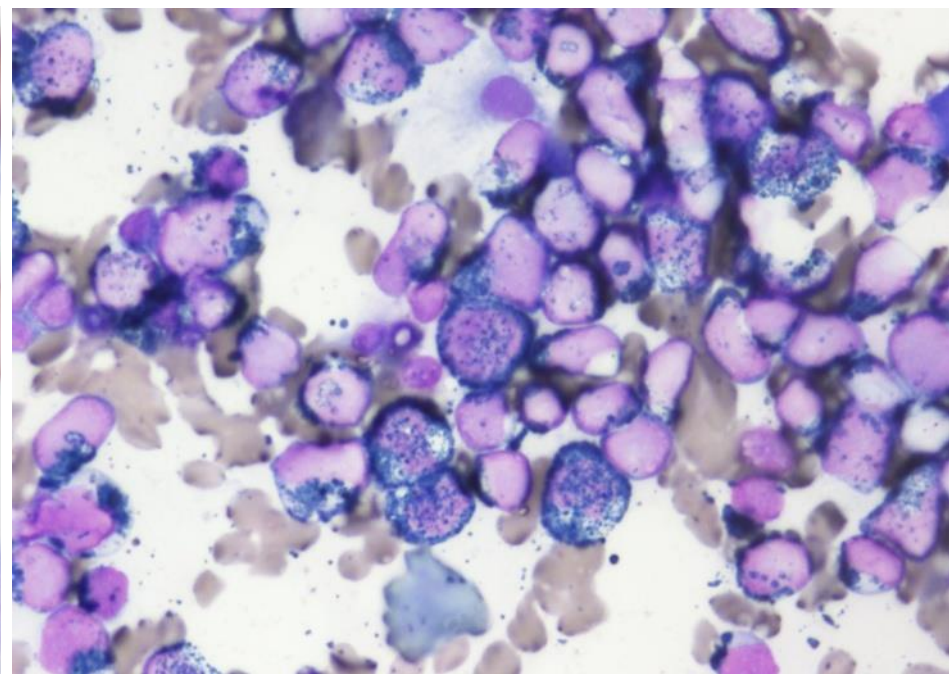
貧血・血小板減少の有無

症例5の骨髓所見

May-Giemsa染色



MPO染色



- MPO陽性の芽球が大半を占める
- Auer小体を認める

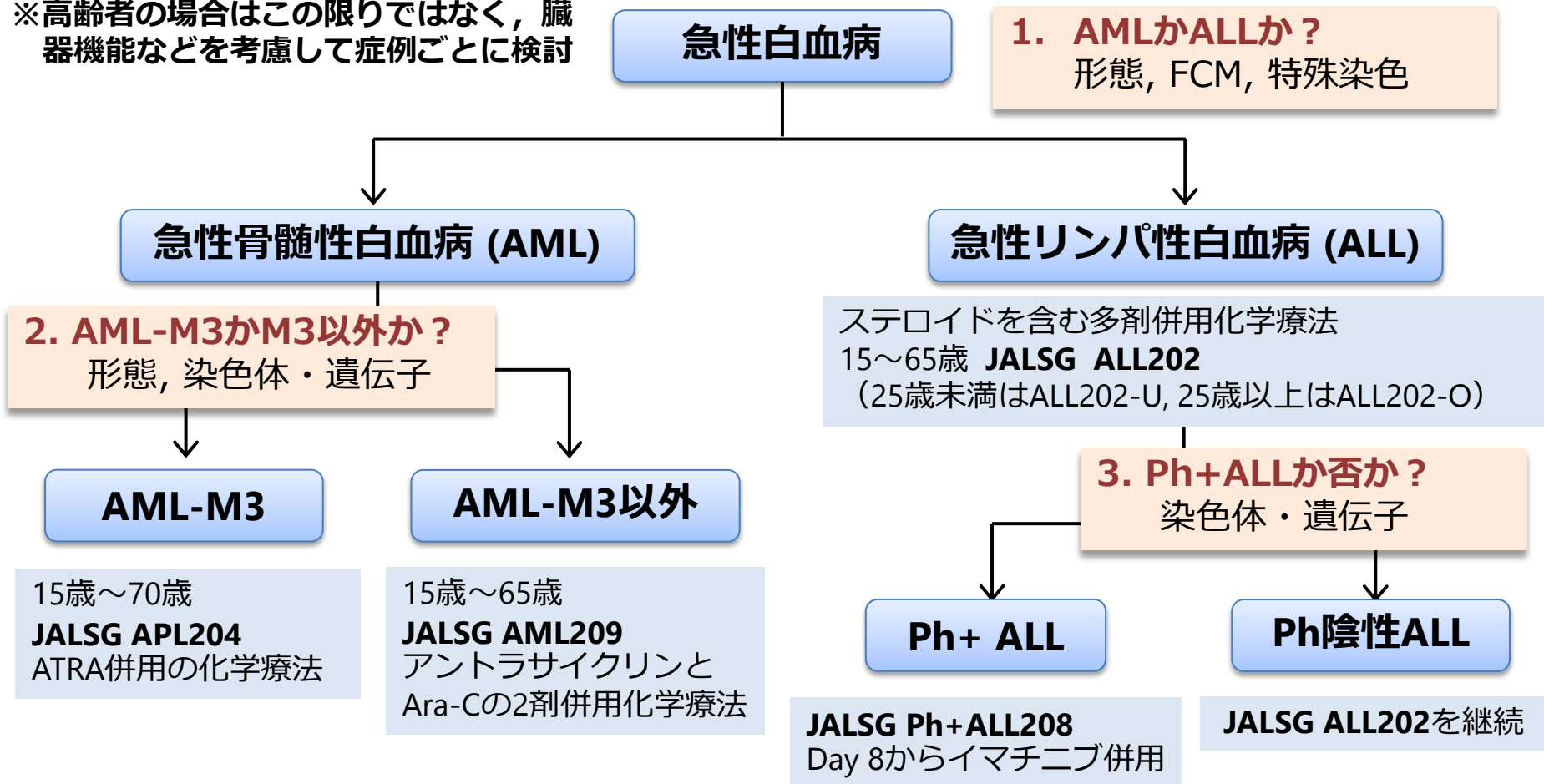
当たり前と思われるかもしれませんが…

**血液内科医は、
AMLか？ APLか？ ALLか？ が知りたい!!**

急性白血病は病型により治療が異なる → 正確な診断が重要！

急性白血病の寛解導入療法の選択（東大病院血液・腫瘍内科の場合）

※高齢者の場合はこの限りではなく，臓器機能などを考慮して症例ごとに検討



JALSG: Japan Adult Leukemia Study Group

急性白血病を正確に診断するには

■ 形態学的診断

- Auer小体を探す
- MPO染色で陽性かどうか
- 白血病細胞が大型でくびれがある場合、単球系を考慮し、エステラーゼ染色を行う
- 赤芽球系が全有核細胞 (ANC) の50%以上の場合は、芽球比率の計算に注意が必要

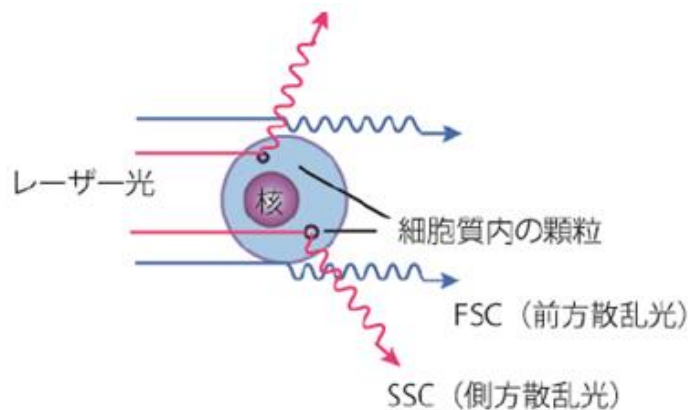
■ 細胞表面マーカー検査

- いずれの病型であっても、形態学的診断に合致するか確認
- **光顕MPO陰性例では、細胞質内抗原の解析により、AMLとALLの正確な鑑別を心がける**

■ 染色体・遺伝子検査

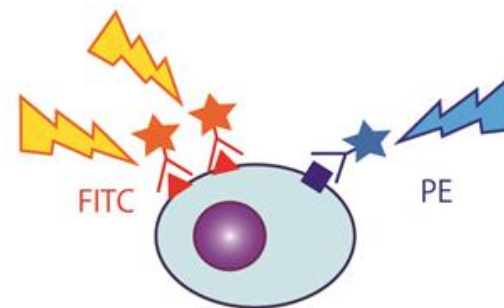
- 病型分類、治療方針決定、予後因子同定において重要
- ただし、日数がかかる場合が多い。保険適用の問題も。

フローサイトメトリーによる細胞表面マーカー検査



FSC: 前方散乱光 (細胞の大きさ)

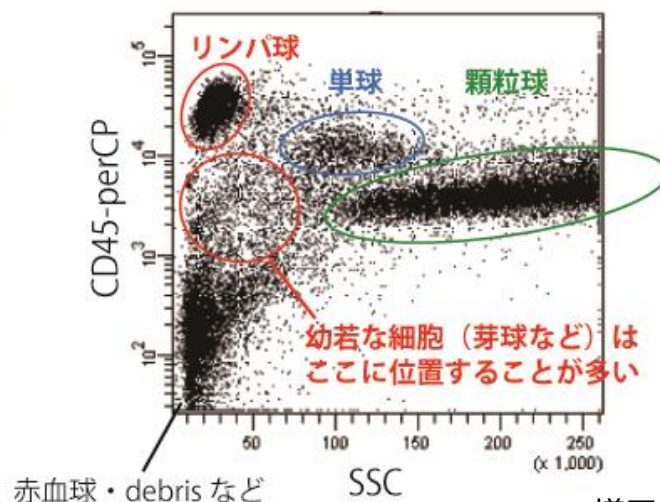
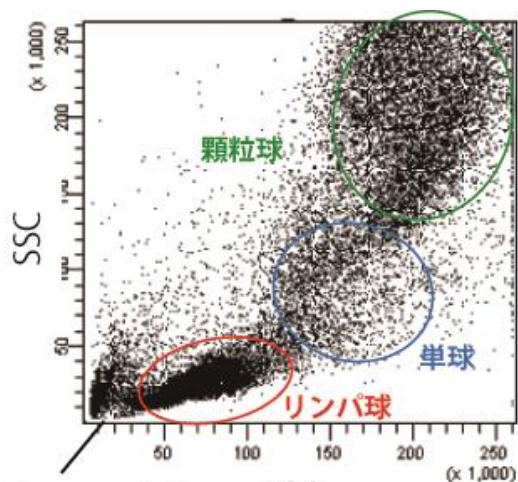
SSC: 側方散乱光 (細胞の内部構造の複雑さ)



細胞表面抗原に対応するモノクローナル抗体を反応させる

➡ 細胞の系統や分化段階がわかる！

骨髄血の解析例



フローサイトメーター



急性白血病の診断において重要なマーカー

- 急性白血病の大半の症例で、**CD34陽性**
- **骨髄系**：**cyMPO**, CD13, CD33
 - ※CD13, CD33は骨髄系に特異的ではない
 - ※AMLの多くの症例で, CD34, CD117, HLA-DR陽性
 - ※CD7, CD56, CD19もしばしば陽性 (**aberrant expression**)
- **単球系 (AML-M4, M5)**：CD14, CD36, CD64, CD11c
- **赤芽球系 (AML-M6)**：CD235a (Glycophorin A)
- **巨核球系 (AML-M7)**：CD36, CD41, CD42, CD61
- **APL (AML-M3)**：CD34陰性, HLA-DR陰性
- **B-ALL**: **CD19, cyCD79a, cyCD22**, CD10, CD20
 - ※B-ALLの芽球は、CD45陰性の場合が多い
- **T-ALL**: **CD3, cyCD3**, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7
 - ※一部の抗原しか発現していない場合も多い

正常では発現していない
抗原の組み合わせ

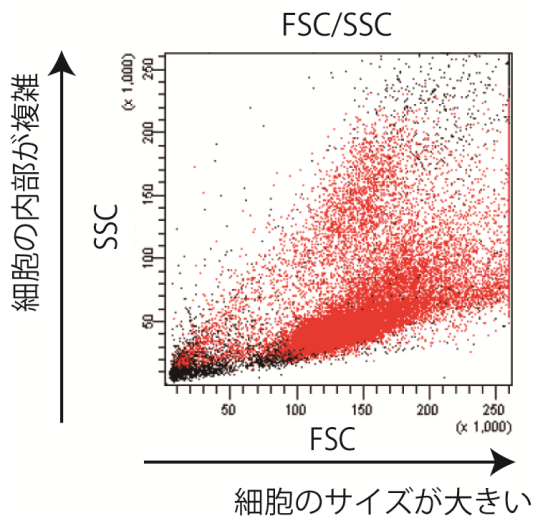
各細胞系統に特異的なマーカーの定義

Mixed phenotype acute leukemiaの細胞系統同定のための基準 (WHO分類第4版)

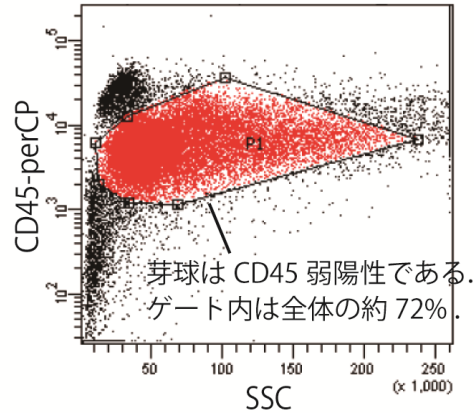
細胞系統	細胞系統同定のための条件
骨髄系	①または②を満たす ①MPO陽性（FCM，免疫組織染色または細胞化学） ②単球系への分化（非特異的エステラーゼ染色のびまん性に陽性，またはCD11c，CD14，CD36，CD64，リゾチームの2つ以上が陽性） ※CD13，CD33，CD117は骨髄系に特異的とはいえない
T細胞系	①または②を満たす ①細胞質内CD3陽性（FCMの場合のみ） ②細胞表面CD3 ※免疫染色によるCD3はNK細胞でも陽性となるため，T細胞系に特異的とはいえない
B細胞系	①または②を満たす ①CD19強陽性＋CD79a，細胞質内CD22，CD10の1つ以上が強陽性 ②CD19弱陽性＋CD79a，細胞質内CD22，CD10の2つ以上が強陽性 ※CD79a，CD10の単独陽性はB細胞系に特異的とはいえない

フローサイトメトリーによる解析例

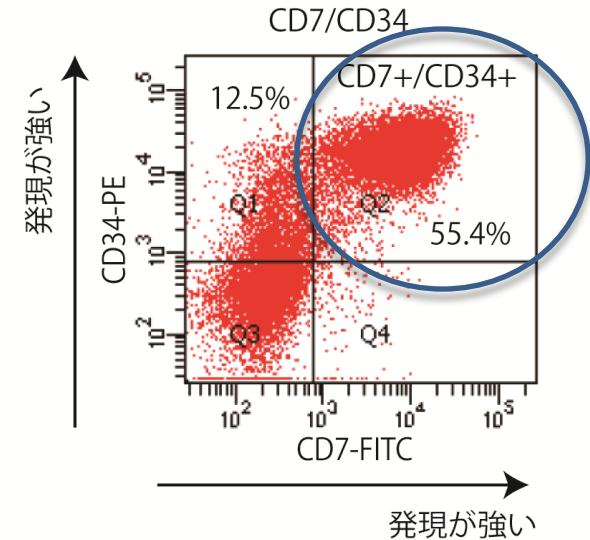
AMLの初発例（骨髄血）



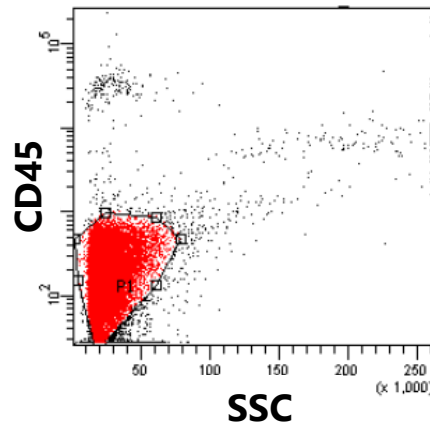
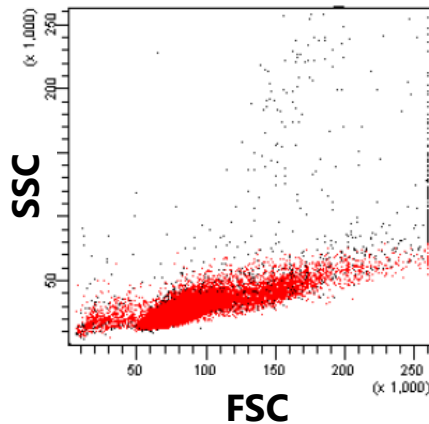
SSC/CD45 (CD45 ゲーティング)



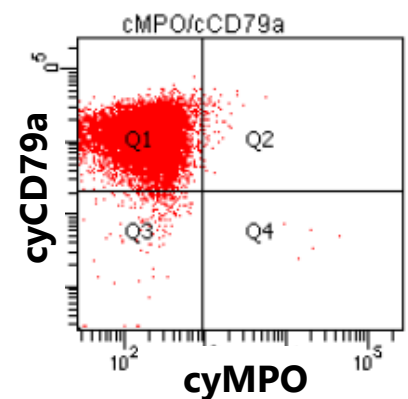
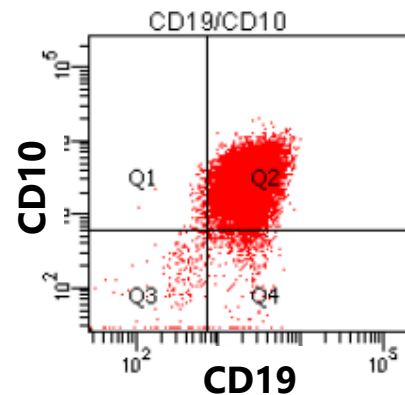
aberrant expression



B-ALLの初発例（骨髄血）



細胞質内抗原の解析



症例6：白血球増加症

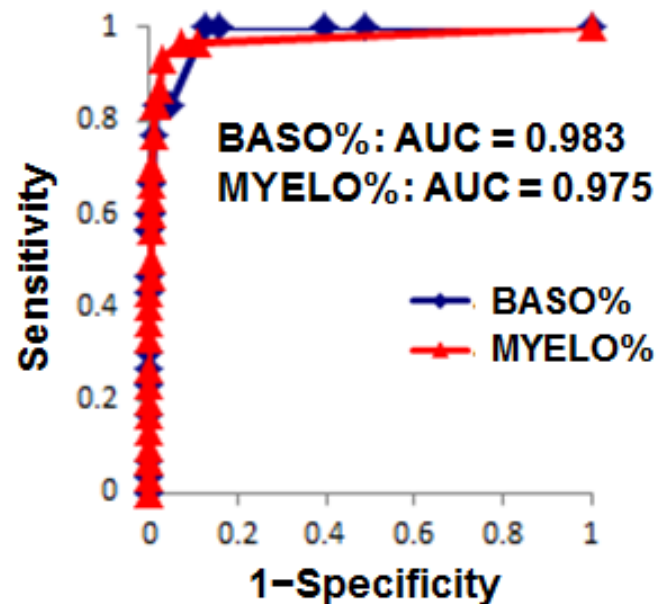
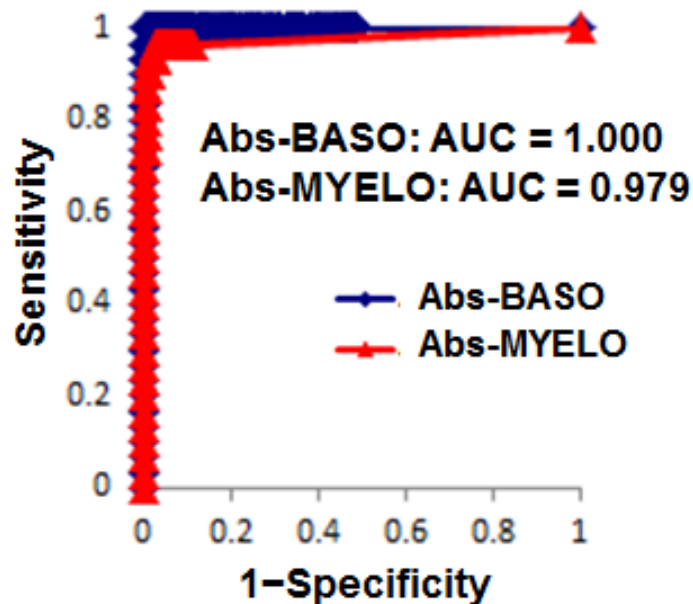
血算		生化学	
WBC ×10 ³ /μL	20.9	LD U/L	280
Hb g/dL	14.1	AST U/L	32
PLT ×10 ⁴ /μL	33.2	ALT U/L	51
Blast %	0	γ-GTP U/L	121
Pro %	0	ALP U/L	234
Myelo %	12.0	BUN mg/dL	16.3
Meta %	2.0	Cre mg/dL	0.76
Band %	6.0	CRP mg/dL	0.02
Seg %	62.5		
Eos %	1.0		
Baso %	4.5		
Mono %	3.0		
Lym %	9.0		
E-BLT	0.5		

- 40代男性
- 健診で白血球増加を指摘され受診

CMLの早期発見には、末梢血好塩基球数が有用

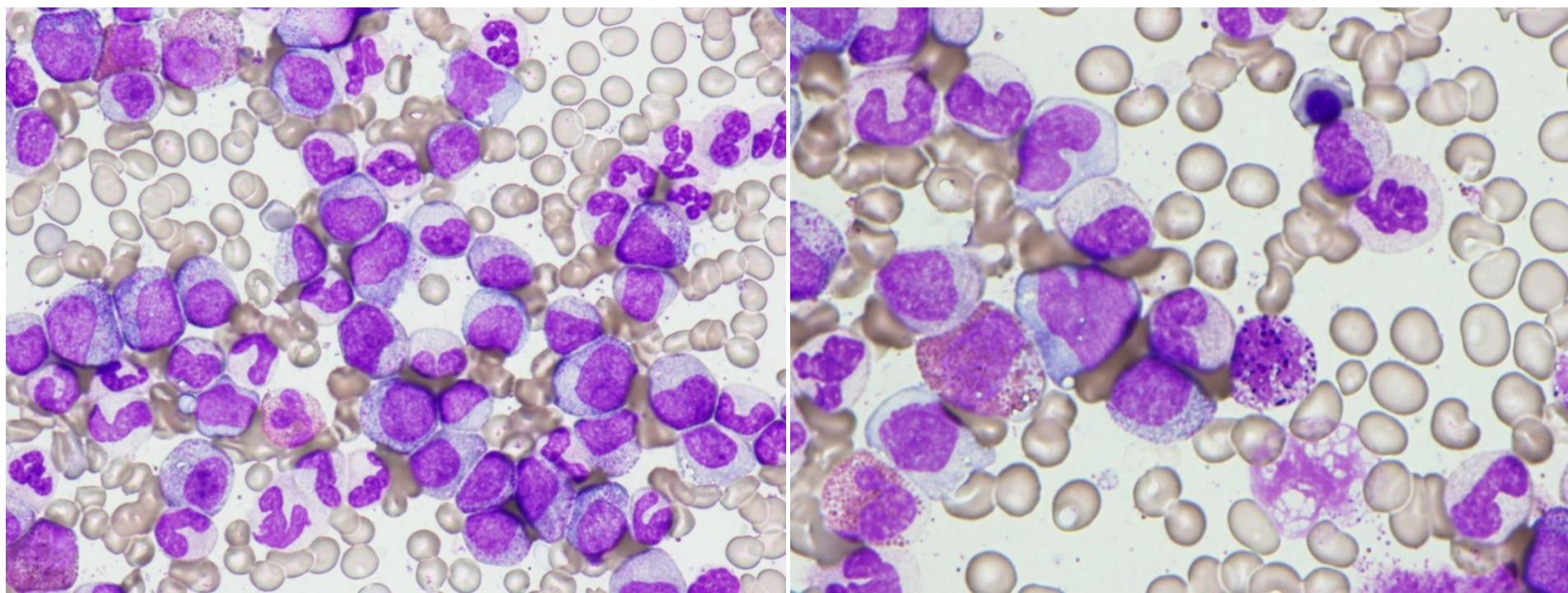
当院で行ったCML30例， Non-CML 2027例の検討

- **CML30例全例でAbs-BASO $\geq$ 500/ μ Lであった**
 - **Abs-BASO $\geq$ 500/ μ L $\Rightarrow$ CML診断の感度100%， 特異度99.8%**
 - CML以外でAbs-BASO $\geq$ 500/ μ Lは， 4例（0.2%）のみ
（MDS/MPNから移行したAML， JAK2+PV， 原発不明癌， 鉄欠乏性貧血合併ITP）
- $\Rightarrow$ 末梢血好塩基球絶対数の増加（ $\geq$ 500/ μ L）は， CMLを疑うきっかけになる！**



症例6の骨髓所見

骨髓塗抹標本 May-Giemsa染色



- 過形成性骨髓
- 顆粒球系の各成熟段階の細胞が増加

慢性骨髄性白血病（CML）

- 多能性造血幹細胞レベルの未分化な細胞に、**染色体転座 t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1**が生じることで発症する
- **検査所見の特徴：無症状なので、健診で見つかることも多い**
 - 白血球増加、好塩基球増加
 - 血小板増加を認めることが多い
 - 好酸球増加を伴うこともある
 - 骨髄では成熟顆粒球増加、M/E比上昇
- **CMLの病期：無治療のCMLは、以下のように推移**
慢性期 (CP) 3～5年 ➡ 移行期 (AP) 3～9か月 ➡ 急性転化期 (BP)
- **治療：チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の内服**
※TKIの種類：イマチニブ, ダサチニブ, ニロチニブなど
※CML-BPは、急性白血病として治療が行われる

末梢血 or 骨髄の
芽球20%以上

**CPで発見できれば、治療成績良好。
外来で治療できるので、早期発見の意義は大きい！**

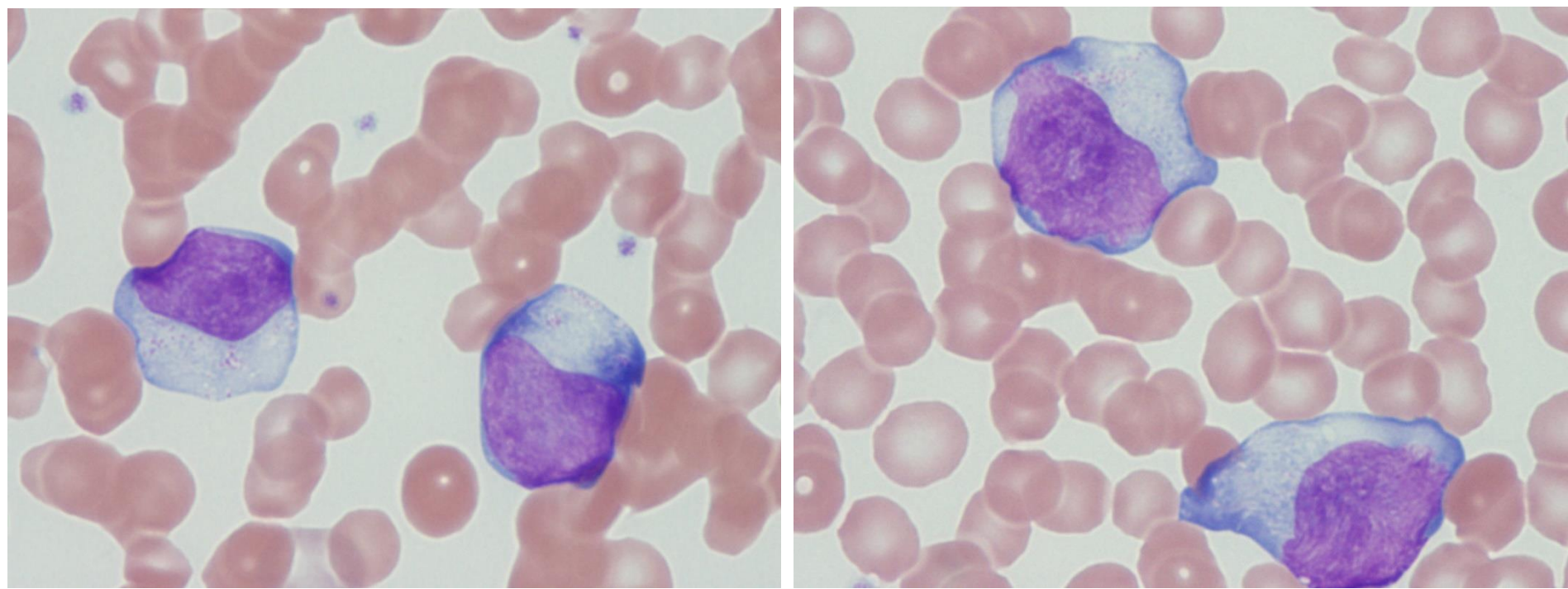
症例7：白血球増加症

血算		生化学	
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	16.3	Alb g/dL	4.1
RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	543	LD U/L	741
Hb g/dL	16.5	AST U/L	254
Hct %	47.4	ALT U/L	546
PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	20.0	γ -GTP U/L	177
Band %	1.0	ALP U/L	601
Seg %	11.0	T-Bil mg/dL	1.0
Eos %	0	BUN mg/dL	10.3
Baso %	0	Cre mg/dL	0.82
Mono %	6.0	CRP mg/dL	0.20
Lym %	40.5	HBs-Ag	陰性
A-Ly %	41.5	HCV-Ab	陰性

- 20代男性
- 10日前から咽頭痛、頸部リンパ節腫大

症例7の末梢血所見

末梢血塗抹標本 May-Giemsa染色



- 反応性リンパ球増加
- 肝機能障害
- リンパ節腫大

末梢血の反応性リンパ球（異型リンパ球）

- 末梢血で反応性リンパ球を認めたときは、**ウイルス感染症**の可能性を考える
- **肝機能障害**を伴う場合が多い
- **原因**：**EBV**, サイトメガロウイルス (**CMV**) が代表的。
HIV, トキソプラズマ感染症などもありうる。
※EBV以外のウイルスでも、伝染性単核症に類似した症状を呈する

伝染性単核症 (IM)

- 主にEpstein-Barr virus (EBV) の初感染で発症
- **症状**：発熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫脹など。約半数で肝脾腫。
- **検査所見**：末梢血の反応性リンパ球が特徴的。約8割で肝機能障害。
- **治療**：ほとんどが数週間で自然軽快するため、対症療法（解熱鎮痛剤）。
- **とてもよく遭遇する疾患**：内科や耳鼻科が多い
風邪だと思い近医を受診して薬をもらったが、発熱や咽頭痛がよくなるらない
➡ 採血 ➡ 反応性リンパ球を認める、というケースが多い。

症例7：白血球増加症

血算		生化学	
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	16.3	Alb g/dL	4.1
RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	543	LD U/L	741
Hb g/dL	16.5	AST U/L	254
Hct %	47.4	ALT U/L	546
PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	20.0	γ -GTP U/L	177
Band %	1.0	ALP U/L	601
Seg %	11.0	T-Bil mg/dL	1.0
Eos %	0	BUN mg/dL	10.3
Baso %	0	Cre mg/dL	0.82
Mono %	6.0	CRP mg/dL	0.20
Lym %	40.5	HBs-Ag	陰性
A-Ly %	41.5	HCV-Ab	陰性

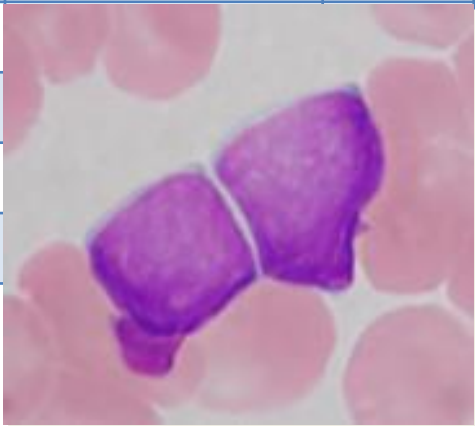
- 20代男性
- 10日前から咽頭痛、頸部リンパ節腫大

本症例の他の検査所見

- VCA-IgG 320倍
- VCA-IgM 40倍
- EBNA 10倍
- CMV-IgG 30.8
- CMV-IgM 0.83 (+/-)
- HIV (-)
- トキソプラズマIgG <3 IU/mL
- トキソプラズマIgM 0.1 IU/mL

EBV-IgM, EBV-IgG陽性 ➡ EBVの初感染

症例8：白血球増加症

血算		生化学	
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	17.5	LDH U/L	151
RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	401	AST U/L	22
Hb g/dL	12.8	ALT U/L	13
PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	17.4	ALP U/L	161
Reti %	1.1	T-Bil mg/dL	0.5
		BUN mg/dL	8.9
Band %	0	Cre mg/dL	0.56
Seg %	22.0	CRP mg/dL	0.15
Eos %	3.0	sIL-2R U/mL	2490
Baso %	0		
Mono %	3.0		
Lym %	14.0		
Other %	58.0		

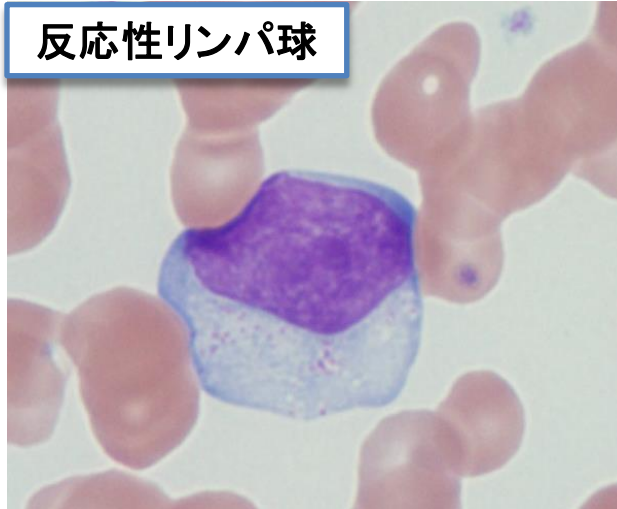
- 40代女性
- 白血球増加を指摘され受診

いろいろなリンパ系細胞

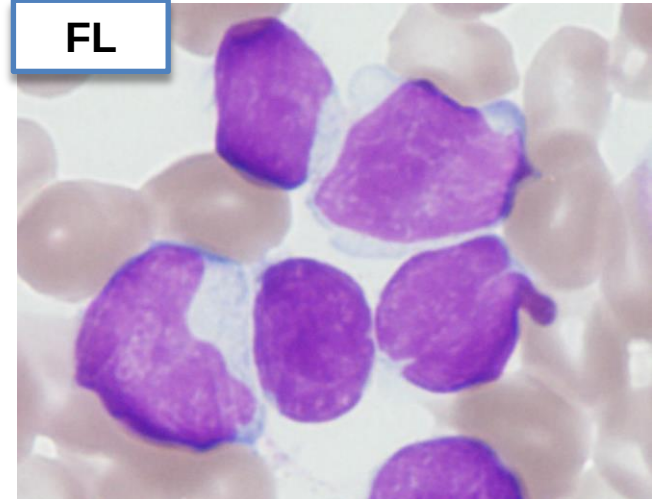
正常リンパ球



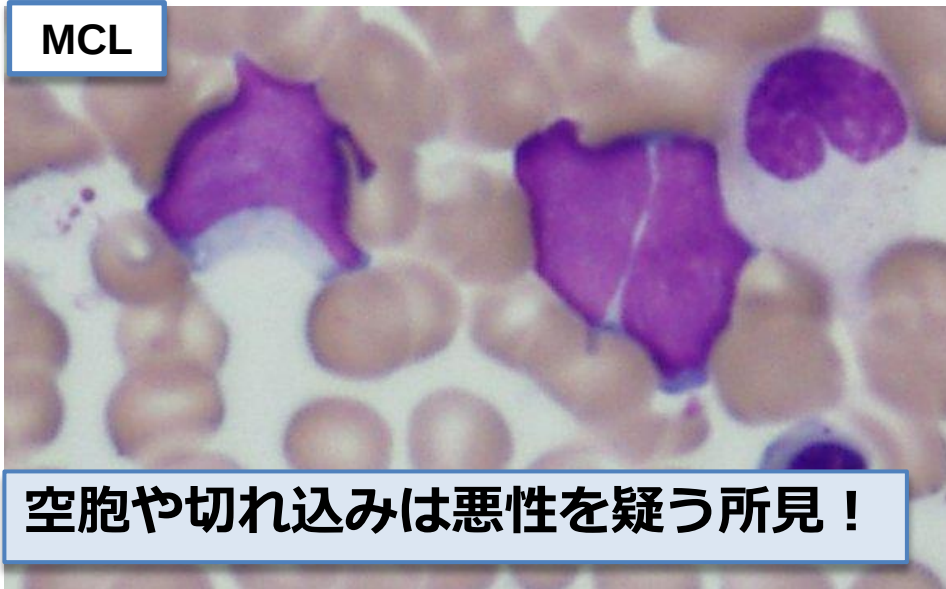
反応性リンパ球



FL

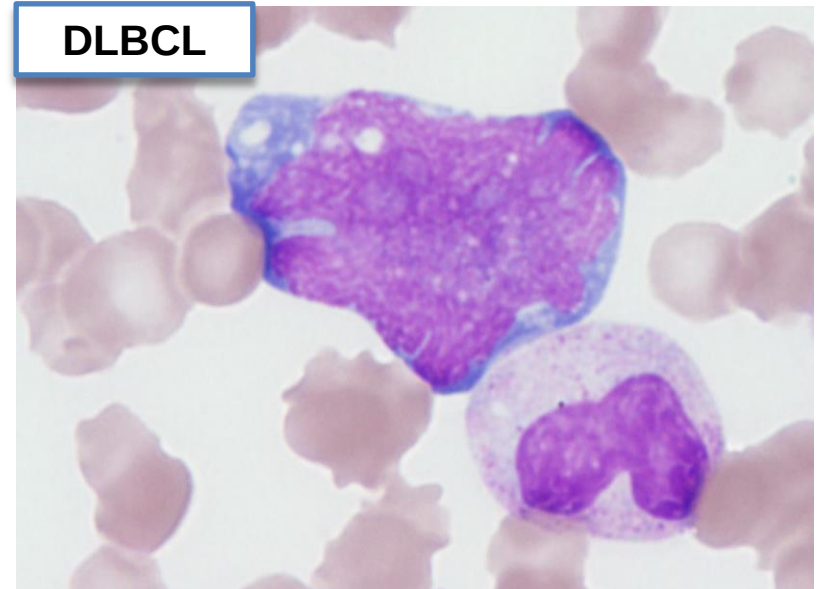


MCL



空胞や切れ込みは悪性を疑う所見！

DLBCL



可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) について

- sIL-2Rは、IL-2R α 鎖 (**CD25**) の一部が可溶型となり、血中に遊離したもの
- IL-2R α 鎖はリンパ球の活性化に伴って発現
 - ➡ sIL-2Rの血清中濃度は、活性化リンパ球の数や増殖の勢いを反映
 - ➡ **sIL-2Rはリンパ腫の腫瘍マーカーとして広く用いられている**
- **sIL-2Rは非特異的に上昇すること**に注意が必要
 - ※リンパ球が活性化される様々な疾患（自己免疫疾患やウイルス感染症など）でも高値となる
- **リンパ腫以外の疾患・病態では、2000 U/mL以下であることが多い**

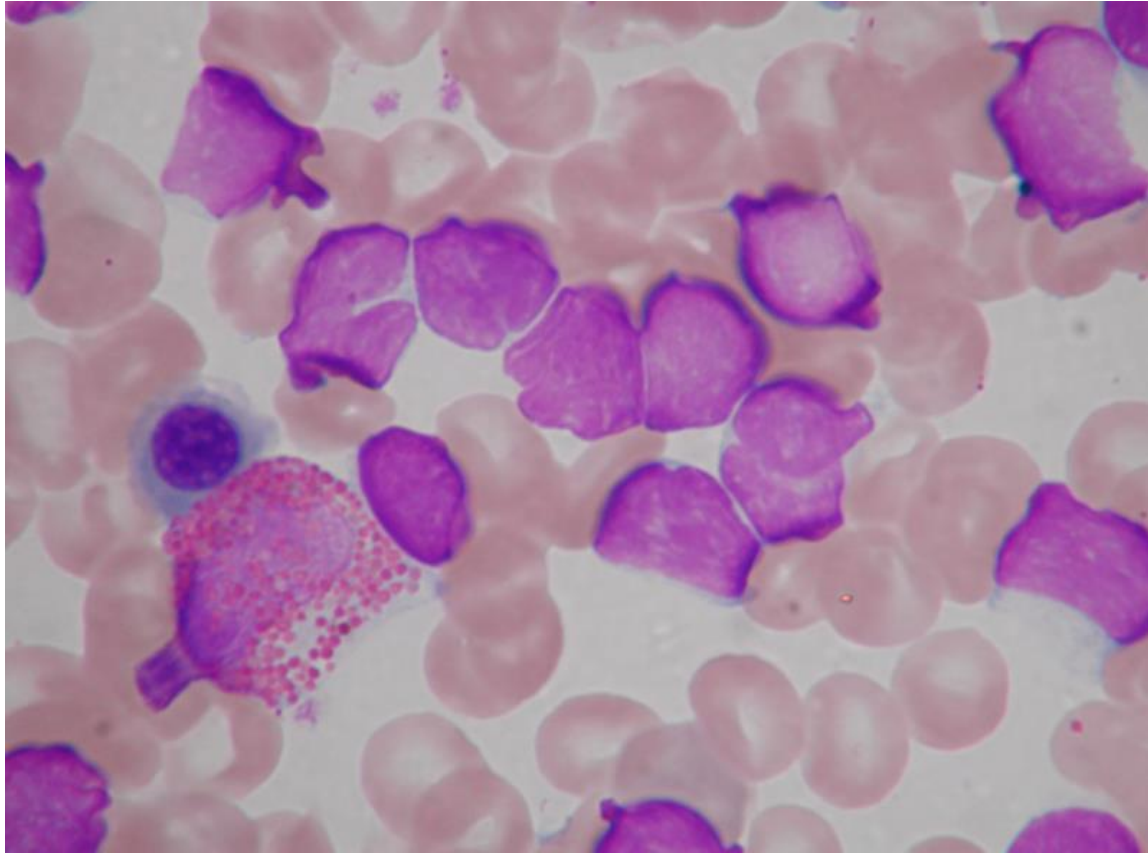
増田亜希子. Medicina 52(4), 2015増刊号.

sIL-2Rが高値となる疾患・病態

- 非Hodgkinリンパ腫
(B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫)
- 成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL)
- ヘアリー細胞白血病
- Hodgkinリンパ腫
- 自己免疫疾患
(全身性エリテマトーデスなど)
- 各種ウイルス感染症
- 敗血症
- 間質性肺炎
- 固形癌 など

症例8の骨髓所見

骨髓塗抹標本 May-Giemsa染色



N/C比大、一部に切れ込みを有するリンパ系細胞が増加

リンパ腫の頻度と悪性度

Pathol Int 50: 696-702, 2000

- 非ホジキンリンパ腫(NHL) : 約95%
 - B細胞性NHL 約70%
 - T細胞性NHL 約25%
- ホジキンリンパ腫(HL) : 約5%

DLBCL: びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫

MALTリンパ腫: 粘膜関連濾胞辺縁帯リンパ腫

FL: 濾胞性リンパ腫

MCL: マントル細胞リンパ腫

ATL: 成人T細胞白血病/リンパ腫

ALL/LBL: 急性リンパ性白血病/リンパ芽球性リンパ腫

Hodgkinリンパ腫

5%

ATL, 7%

その他T,
18%

DLBCL,
33%

その他
B, 19%

MCL, 3%

FL, 7%

MALT
リンパ腫
8%

- リンパ腫の診断の基本は、病理組織診断
- 日常臨床でよく遭遇するリンパ腫
 - インドレント : FL, CLL, MALTリンパ腫
 - ※特にFLとCLLは末梢血所見を契機に発見されるケースが多い
 - アグレッシブ : DLBCL (骨髓浸潤で診断される場合も少なくない)
 - 高度アグレッシブ : ALL/LBL, Burkittリンパ腫、ATL (急性型、リンパ腫型)
- リンパ腫の中でも、**悪性度の高い (増殖の速い) タイプ**は見逃さないように！

リンパ腫の診断において重要なマーカー

■ B細胞系：CD19, CD20, κ/λ （軽鎖制限）

※軽鎖制限：細胞表面免疫グロブリン軽鎖の発現の偏り

$\kappa/\lambda < 0.5$ または > 3 の場合、B細胞腫瘍が示唆される。

フローサイトメトリーの軽鎖制限は、病理に比べて感度が高い。

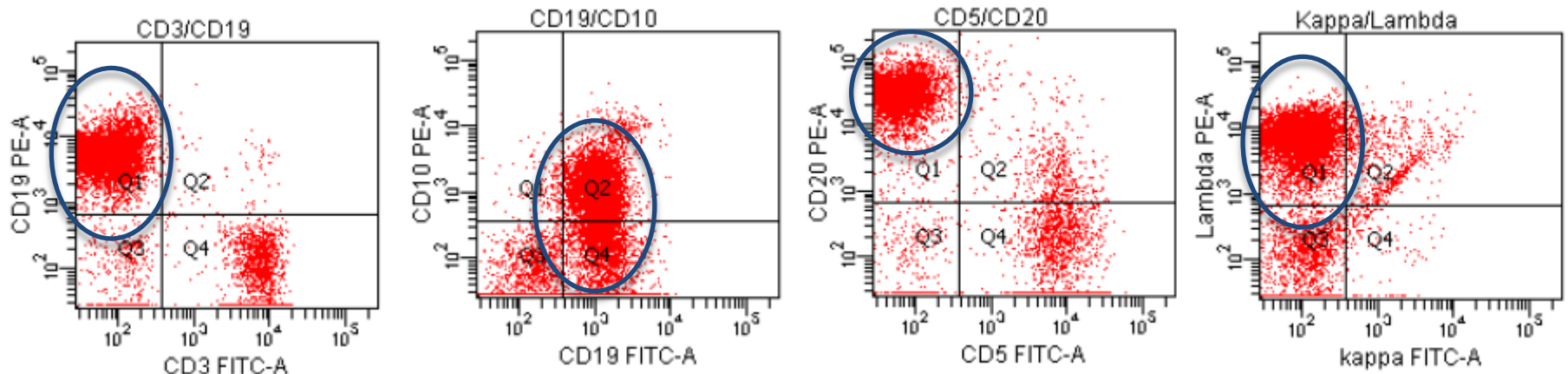
※FLとBurkittリンパ腫はCD10陽性、CLLはCD5/CD23陽性が特徴的

■ T細胞系：CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7

※汎T細胞抗原の欠落（CD3, CD5, CD7）は参考になるが、FCM所見のみでは診断は困難

FLの初発例（骨髓血）

CD10+/CD19+/CD20+/ κ +の細胞集団を認める



症例9：一見すると問題なさそうな血算？

血算		生化学	
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	6.8	TP g/dL	6.6
RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	437	Alb g/dL	4.0
Hb g/dL	13.8	LDH U/L	788
PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	14.2	AST U/L	21
Blast %	0	ALT U/L	8
Pro %	0	γ -GTP U/L	41
Myelo %	0	T-Bil mg/dL	0.6
Meta %	1.0	BUN mg/dL	24.0
St %	6.0	Cre mg/dL	0.91
Seg %	56	UA mg/dL	9.5
Eos %	0	CRP mg/dL	14.1
Baso %	0	sIL-2R U/mL	1774
Mono %	14		
Lym %	23		
Other %	0		

- 70代男性
- 右足を引きずる症状

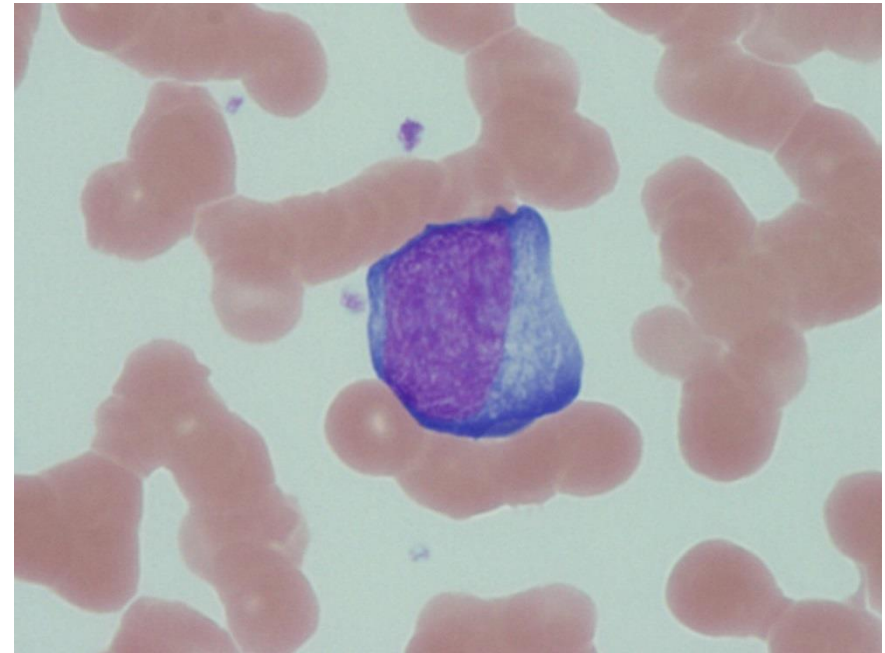
LD高値の症例は、要注意！

- 乳酸デヒドロゲナーゼ（LD）は解糖系最終段階の酵素であり、すべての細胞に存在する
- LDは細胞の傷害時に血管内に流入する逸脱酵素であり、大多数の細胞傷害で血清LD活性が上昇するため、初診時のスクリーニング検査として重要な役割を果たす
- LDが高値の場合は、その由来組織・病態を推定するため、**LDアイソザイム**の測定を行う。**アイソザイムパターンとLD/AST比**により、病態の推測が可能である。
- LDアイソザイムは、LD-1～LD-5の5種類存在する

パターンの名称	アイソザイム パターン	LD/AST比	代表的な原因疾患
1, 2型優位	1 $\geq$ 2 1$\geq$2 1>2	5前後 20～40 30～80	心筋梗塞など 溶血性貧血 など 巨赤芽球性貧血 など
2, 3型優位	2>3 2>3 2>3	5～15 10～20 15～∞	筋ジストロフィ、多発性筋炎など 膠原病、ウイルス感染症など 白血病 , リンパ腫 など, 肺癌 , 胃癌 など 固形癌
5型優位	4<5 4<5	5～10 ～5	急性の筋崩壊 急性肝炎, 肝細胞癌

症例9の末梢血塗抹標本をよく観察したところ…

- LDアイソザイム不明だが、LD/AST比が異常に高値
- sIL-2Rも高値
- 尿酸高値は腫瘍崩壊による？
- ➡ リンパ腫かもしれない
- ➡ 末梢血をよく観察してみた

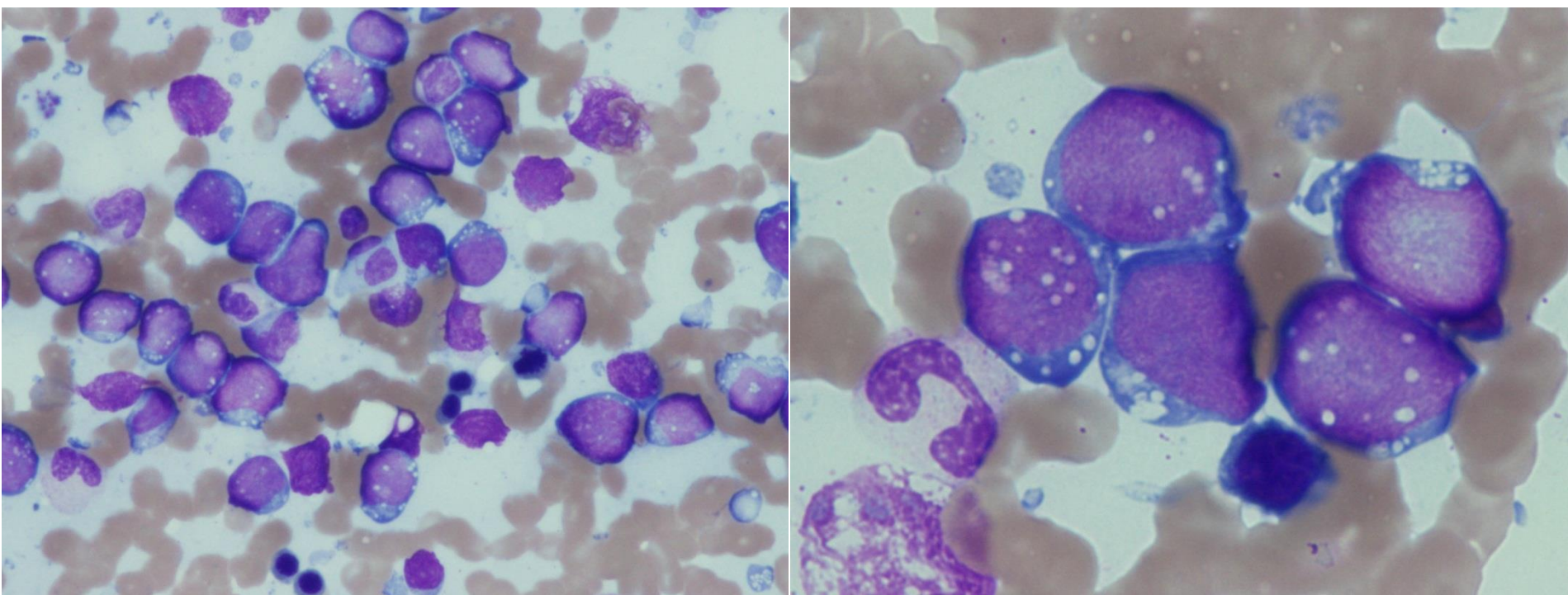


末梢血にわずかに異形細胞を認めた

- 細胞：20μm程度
- 細胞質：好塩基性
- 核：粗剛・繊細、核小体あり

骨髓検査（骨髓穿刺・生検）を施行した

骨髓塗抹標本 May-Giemsa染色



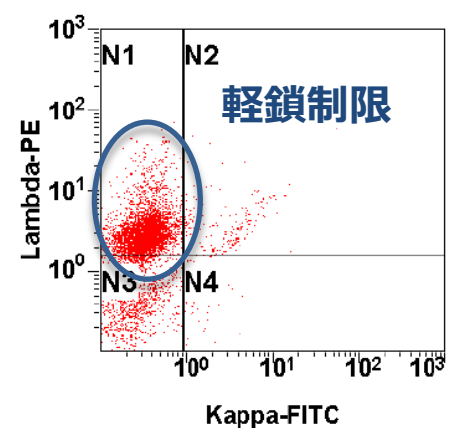
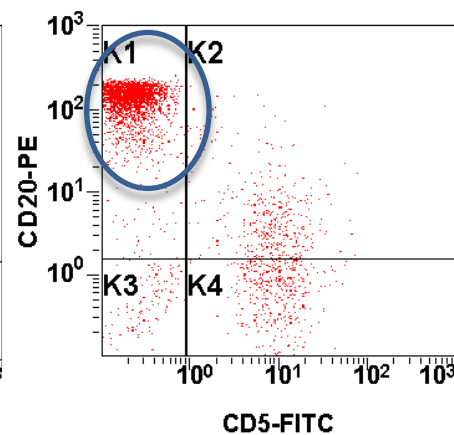
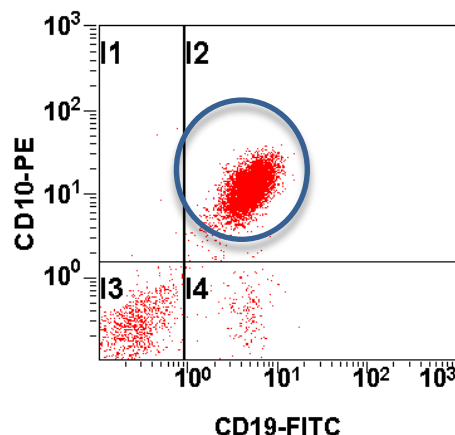
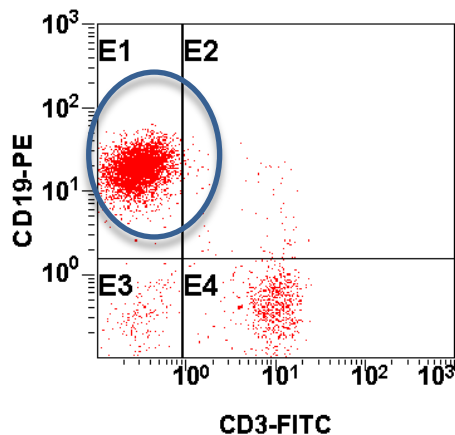
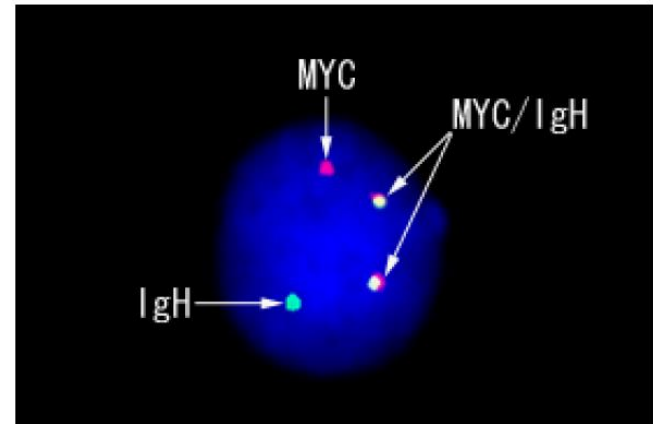
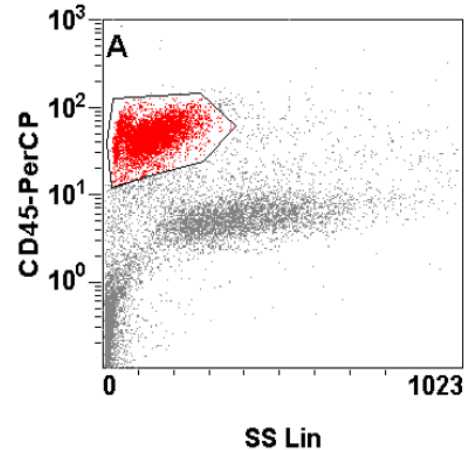
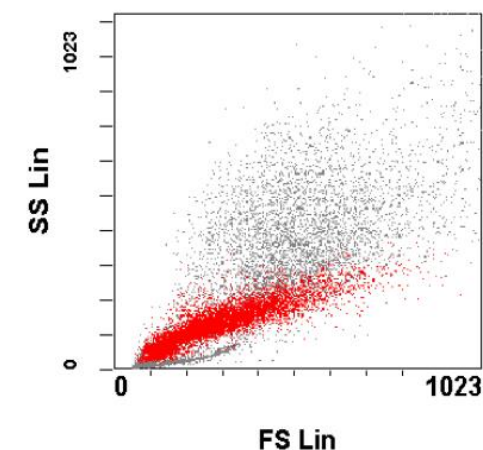
大半を占める異形細胞は、

- 細胞質の塩基性が強い
- 空胞が目立つ

Burkittリンパ腫とは

- **Burkittリンパ腫 (BL)** は、**腫瘍形成性の高悪性度B 細胞リンパ腫**である。以下の3病型に大別される。
 - 1) **endemic BL**: アフリカに多い
 - 2) **sporadic BL**: 欧米や日本で認められる
 - 3) **immunodeficiency associated BL**: HIV感染に関連して発症
- 回盲部腫瘍などの腹部腫瘍で発症することが多い。腹腔内リンパ節、卵巣、腎、乳房、**骨髄**、**中枢神経**などへの浸潤も少なくない。
- 臨床的には**極めて進行が速い**が、**適切な治療**を行うことで高率に治癒が期待できる病型でもある
- **予後不良因子**: 年齢 (40 歳以上)、**LD 上昇**、**中枢神経系浸潤**、**骨髄浸潤**、10 cm 超の巨大腫瘍、+7q, del (13) の染色体異常が知られている

Burkittリンパ腫の特徴的な検査所見



CD10+, CD19+, CD20+, λ+, FISHでMYC/IgH陽性
⇒ B細胞リンパ腫, 特にBurkittリンパ腫に合致する所見

白血球の異常のまとめ

■ 急性白血病を見逃さない

- **白血球減少症：急性白血病（特にAPL）を見逃さない！**
- 白血病以外でも末梢血の芽球はみられるが、疑わしいときは骨髓検査をしないとわからない（➡だから連絡しましょう）
- LD高値、凝固異常は緊急性あり

■ 急性白血病以外でも

- 無顆粒球症は迅速な連絡が望ましい
- 好塩基球 ≥ 500 / μL は、CMLを示唆する所見
- 反応性リンパ球（異型リンパ球）はウイルス感染症を示唆する所見。臨床医にとって重要な情報。

■ リンパ腫を見逃さない

- **LDの著明な高値は悪性腫瘍を示唆**
- 進行の速いリンパ腫（特にBurkittリンパ腫）を見逃さない！
- FLやCLLは、末梢血異形細胞を契機に見つかることが多い



本日の内容

1. 白血球減少症と汎血球減少症

- 1) 急性白血病を見逃さない
- 2) 無顆粒球症

2. 白血球増加症

- 1) 急性白血病の病型診断が重要な理由
- 2) 好塩基球増加はCMLを疑うサイン
- 3) 見逃したくないリンパ腫

3. 赤血球形態異常のパニック値

MCVの値に基づく貧血の鑑別診断

Hb (g/dL)	成人男性<13 成人女性<12 妊婦<11 高齢者<11
----------------------	---------------------------------------

MCVの値で判断

MCV ≤ 80

MCV 81~100

101 ≤ MCV

	小球性低色素性貧血	正球性正色素性貧血	大球性正色素性貧血
MCV	≤ 80	81~100	101 ≤
MCHC	≤ 30	31~35	31~35
疾患・病態	● 鉄欠乏性貧血 ● サラセミア ● 鉄芽球性貧血 ● 無トランスフェリン血症	● 溶血性貧血 ● (自己免疫性溶血性貧血、 遺伝性球状赤血球症など) ● 腎性貧血 ● 急性失血 ● 赤芽球癆 ● 腫瘍の骨髓浸潤 ● 急性白血病 ● 多発性骨髓腫 ● 血球貪食症候群	● 巨赤芽球性貧血 (ビタミンB12欠乏、葉酸欠乏) ● 肝硬変 ● 甲状腺機能低下症
	小球性～正球性		正球性～大球性
	慢性疾患（感染、炎症、腫瘍など）に伴う貧血		再生不良性貧血 骨髓異形成症候群

貧血の鑑別診断の手順

1. MCVの値：小球性、正球性、大球性に分類

- **小球性 (≤ 80)**：大半が鉄欠乏性貧血。サラセミアは少ない。
- **大球性 (≥ 101)**：巨赤芽球性貧血が代表的。
MDSやAAも大球性貧血を呈することが多い。
- **正球性 (81~100)**：様々な疾患

2. 網赤血球数：貧血の多くは産生低下＝網赤血球は減少する

- **増加：溶血性貧血かも** ➡ 溶血を示唆する所見がないかチェック
(LD高値、間接ビリルビン高値、ハプトグロビン低下)

3. 塗抹標本の所見：異形成の有無、赤血球形態

4. 血算以外の検査項目：鉄関連検査項目は貧血精査の基本

- 鉄関連：Fe, UIBC（またはTIBC）、フェリチン
Fe↓、UIBC↑、フェリチン↓は、鉄欠乏パターン
- 大球性貧血：ビタミンB12, 葉酸
- 腎性貧血、骨髄不全症候群疑い：エリスロポエチン

5. 骨髄穿刺・生検：MDSやAA疑い、原因不明の貧血など

症例10：貧血、血小板減少症

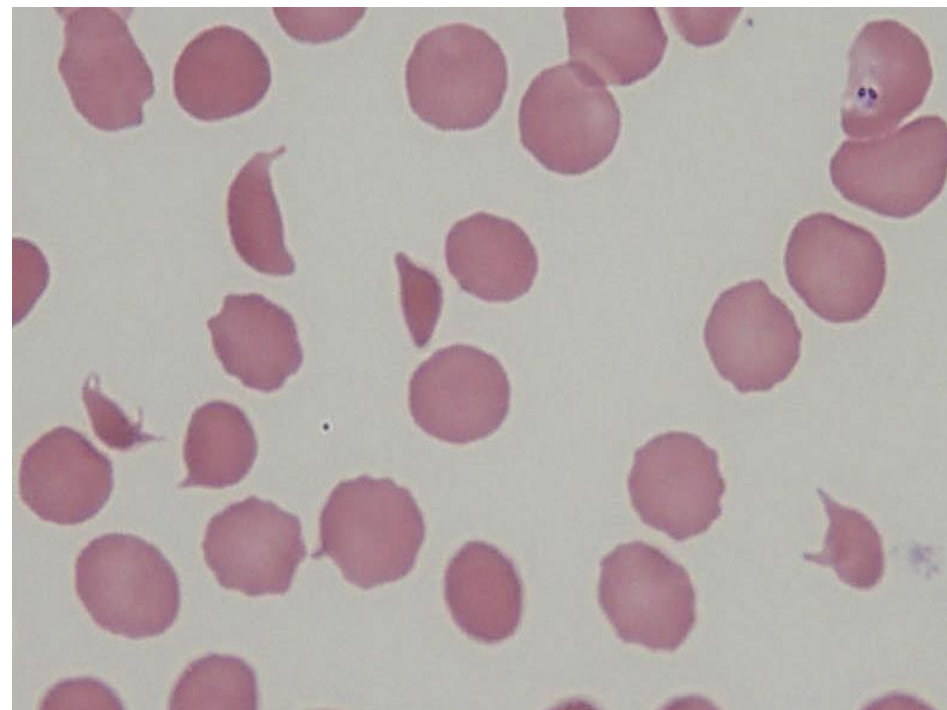
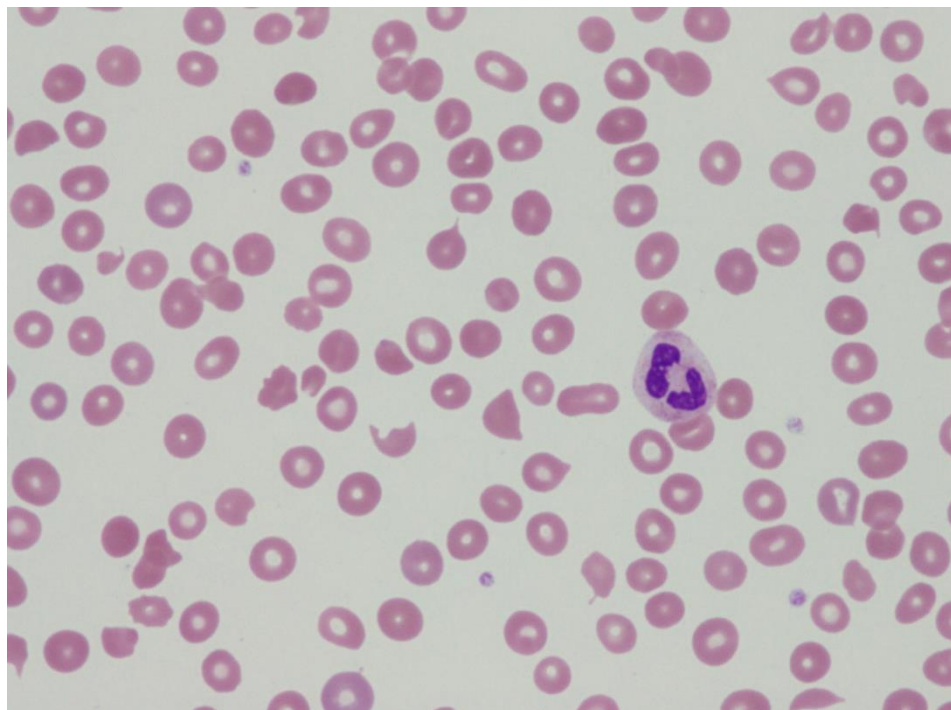
血算		生化学	
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	5.8	LD U/L	1624
RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	278	AST U/L	48
MCV fL	88.5	ALT U/L	18
MCH pg	30.9	γ -GTP mg/dL	27
MCHC g/dL	35.0	ALP U/L	154
Hb g/dL	8.6	T-Bil mg/dL	4.8
Hct %	24.6	D-Bil mg/dL	1.8
PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	0.2	BUN mg/dL	22.9
Reti %	2.6	Cre mg/dL	0.88
Band %	2.0	CRP mg/dL	0.31
Seg %	73.0	PT %	100
Eosino %	0	APTT sec	32.5
Baso %	1.0	Fib mg/dL	458
Mono %	6.0	FDP $\mu\text{g/mL}$	12.4
Lym %	18.0	D-dimer $\mu\text{g/mL}$	5.7

- 40代女性
- 貧血、血小板減少のため受診
- 数日前からの濃染尿、黄疸

最も疑われるのは？

- A. ITP
- B. TTP
- C. 再生不良性貧血
- D. 自己免疫性溶血性貧血

症例10の末梢血塗抹標本



破碎赤血球と著明な血小板減少、溶血所見

破碎赤血球が認められる疾患・病態

■ 播種性血管内凝固（DIC）

- 基礎疾患：重症感染症、悪性腫瘍、膠原病など

■ 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

- **ADAMTS13活性の低下**により発症
- 古典的5徴候：①破壊性血小板減少、②細小血管障害性溶血性貧血（MAHA）、③動揺性精神神経障害、④腎障害、⑤発熱

■ 溶血性尿毒症症候群（HUS）

- 腸管出血性大腸菌などが原因
- 古典的3徴候：①血小板減少、②MAHA、③急性腎不全

■ 血栓性微小血管障害症（TMA）

- 臓器移植後や造血幹細胞移植後などに発症
- カルシニューリン阻害薬などが原因となる

■ 人工弁置換術後

破碎赤血球の出現はアラートと考える

症例10：貧血、血小板減少症

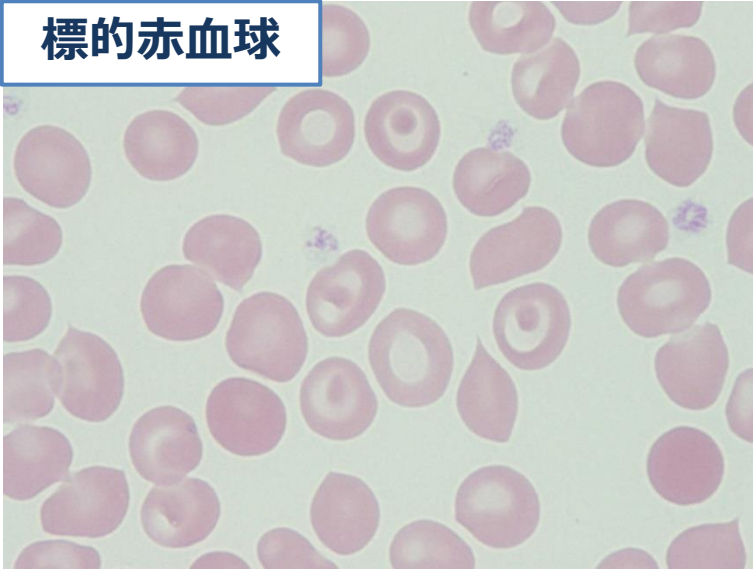
血算		生化学	
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	5.8	LD U/L	1624
RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	278	AST U/L	48
MCV fL	88.5	ALT U/L	18
MCH pg	30.9	γ -GTP mg/dL	27
MCHC g/dL	35.0	ALP U/L	154
Hb g/dL	8.6	T-Bil mg/dL	4.8
Hct %	24.6	D-Bil mg/dL	1.8
PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	0.2	BUN mg/dL	22.9
Reti %	2.6	Cre mg/dL	0.88
Band %	2.0	CRP mg/dL	0.31
Seg %	73.0	PT %	100
Eosino %	0	APTT sec	32.5
Baso %	1.0	Fib mg/dL	458
Mono %	6.0	FDP $\mu\text{g/mL}$	12.4
Lym %	18.0	D-dimer $\mu\text{g/mL}$	5.7

- 40代女性
- 貧血、血小板減少のため受診
- 数日前からの濃染尿、黄疸

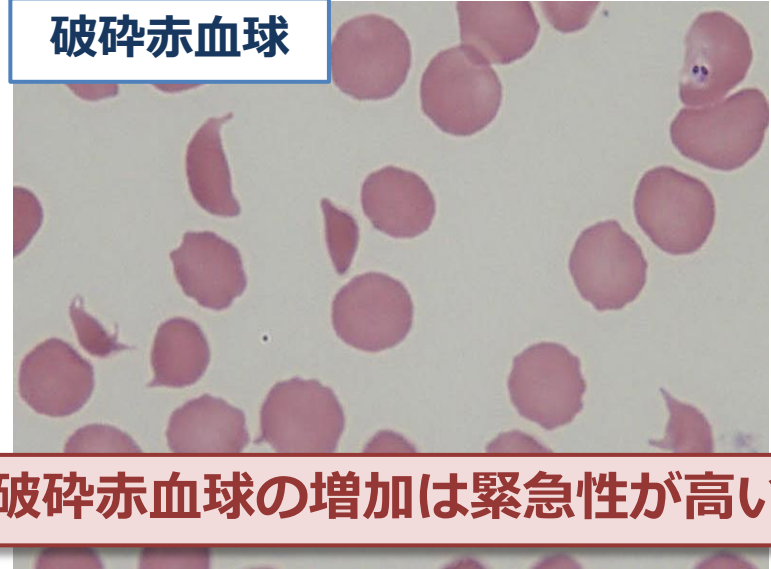
- 直接・間接Coombs (-)
- PNH型血球陰性
- ハプトグロビン<3 mg/dL,
- FRC 0.6%
- ADAMTS13活性 0.5%
- 抗ADAMTS13抗体 2BU/mL

赤血球の様々な形態異常

標的赤血球

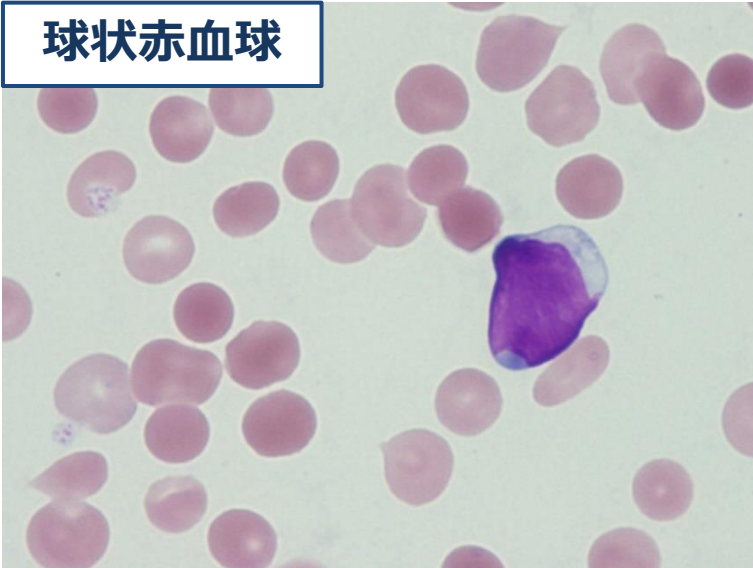


破碎赤血球

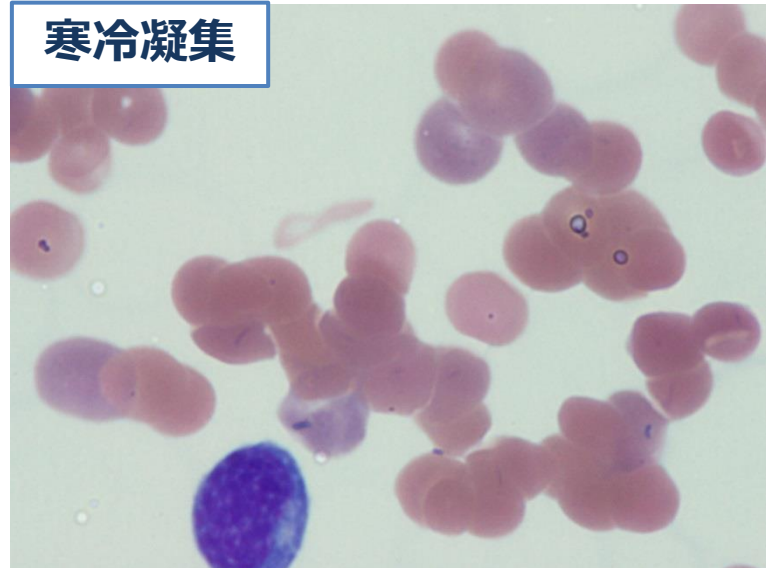


破碎赤血球の増加は緊急性が高い！

球状赤血球



寒冷凝集



本日のまとめ

■ 白血球の異常

- **白血球減少症：急性白血病（特にAPL）を見逃さない！**
- 無顆粒球症は、迅速な連絡が望ましい
- **白血球増加症：急性白血病は正確な病型診断を！**
- 反応性リンパ球はウイルス感染症を示唆する
- **LDの著明な高値は悪性腫瘍を示唆：進行の速いリンパ腫（特にBurkittリンパ腫）を見逃さない！**

■ 貧血性疾患

- **MCV値と網赤血球数**が鑑別診断の入り口
- **破碎赤血球は重篤な疾患を疑うサイン！**
LD, T-Bilなどから、溶血の程度を確認する。

参考資料

- 日本血液学会：造血器腫瘍診療ガイドラインWEB版

http://www.jshem.or.jp/info/consultation_gl.html

非会員でも無料で読めます！

- WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Ed, ed by Swerdlow SH et al, IARCancer, Lyon, 2008.

- 東大病院検査部血液検査室スタッフ：
検査と技術 2015年9月号増刊号
血液形態アトラス

ご清聴ありがとうございました！

